Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Christof Eberhard Nübel
aus Reutlingen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0033

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Christof Eberhard Nübel
aus Reutlingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr.G.Rassner

1.Berichterstatter : Professor Dr.B.Domres
(Professor Dr.L.Koslowski)
2.Berichterstatter : Professor Dr.W.Heller
(Professor Dr.W.Driesen)

Im Gedenken an
meinen Studienkollegen
Markus Kupferschmid .

INHALTSVERZEICHNIS

I. VORBEMERKUNGEN 1

II. EINLEITUNG 2

II.1. Definition 2

II.2. Anmerkungen zur Pathophysiologie des Verbrennungsschocks 2

II.2.1. Auswirkungen auf den Stoffwechsel 2

II.2.2. Mikrozirkulationsstörung 3

II.2.3. Hormonelle Reaktionen 4

II.2.4. Störungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels 5

III. FRAGESTELLUNG 7

III.1. Fragestellung 7

III.2. Bemerkungen zur Fragestellung 8

III.2.1. Verbrennung und Gehirn - eine Literaturübersicht 8

III.2.2. Das Hirnödem 11

III.2.3. Die Blut-Hirnschranke 11

III.2.4. Der Energiestoffwechsel des Gehirns . . . 12

III.2.5. Der cerebrale Glucosestoffwechsel 14

III.2.6. Die Bedeutung des ATP im Organismus . . . 16

IV. MATERIAL UND METHODEN 17

IV.1.1. Untersuchungsmaterial 17

IV.1.2. Anmerkungen zur Kontrollgruppe 18

IV.2. Das Verbrennungsmodell 18

IV.3. Berechnung der Körperoberfläche 20

IV.4. Berechnung der Volumenzunahme des Gehirns . . 20

IV.5. Das Verbrennen der Tiere 21

IV.6. Organentnahme und Lagerung der Proben . . . 22

IV.6.1. Entnahme des Gehirns zur Metabolitbestimmung . 22

IV.6.2. Entnahme des Gehirns zur Gefriertrocknung . . 22

IV.6.3. Anmerkungen zur Gewebegewinnung 23

IV.7. Vorbereiten der Proben 24
IV.8. Chemische Bestimmungsmethoden 24
IV.8.1. Bestimmung von Adenosintriphosphat 24
IV.8.2. Bestimmung von Glucose 25
IV.8.3. Bestimmung von D-Glucose-6-phosphat und D-Fructose-6-phosphat 26
IV.9. Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes des Gehirns 27
IV.10. Bestimmung der Natriumkonzentration . . . 27
IV.11. Statistische Methoden 28
IV.11.1. Ziel der Anwendung statistischer Tests . . . 28
IV.11.2. Angewandte statistische Tests 28
IV.11.3. Voraussetzungen für die Anwendung der Tests . 28
IV.11.4. Abkürzungen für die statistische Auswertungen 29
IV.11.5. In den Abbildungen verwendete Symbole . . . 29

V. ERGEBNISSE 30
V.1. Übersicht über 30 Verbrennungstote aus den Jahren 1966 - 1975 30
V.2. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse 32
V.2.1. Gehalt von ATP im Rattenhirn 32
V.2.2. Gehalt von Glucose im Rattenhirn 33
V.2.3. Gehalt von Glucose-6-phosphat im Rattenhirn . 34
V.2.4. Gehalt von Fructose-6-phosphat im Rattenhirn . 35
V.2.5. Feuchtigkeitsgehalt im Rattenhirn 36
V.2.6. Natriumgehalt im Rattenhirn 36
V.3. Beschreibung der Ergebnisse 37
V.3.1. Beobachtungen aus der Klinik 37
V.3.2. Letalität der Versuchstiere 38
V.3.3. Verhalten des Körpergewichts von Ratten . . 39
V.3.4. Verhalten der ATP-Konzentration 40
V.3.5. Verhalten der Glucosekonzentration 41
V.3.6. Verhalten der Konzentration von Glucose-6-phosphat 42

V.3.7. Verhalten der Konzentration von Fructose-6-phosphat 43
V.3.8. Feuchtigkeitsgehalt des Rattenhirns . . . 44
V.3.9. Verhalten der Natriumkonzentration 45

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 46

VI.1. Übersicht über 30 Verbrennungstote aus den Jahren 1966 - 1975 46
VI.2. Diskussion der experimentellen Ergebnisse . . 46
VI.2.1. Letalität und Gewicht 46
VI.2.2. Glucosekonzentration im Gehirn 48
VI.2.3. Konzentration von Glucose-6-phosphat und von Fructose-6-phosphat im Rattenhirn 49
VI.2.4. ATP-Konzentration im Gehirn 50
VI.2.5. Feuchtigkeits- und Natriumgehalt im Gehirn . 53

VII. ZUSAMMENFASSUNG 58

VIII. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN 61

IX. LITERATURVERZEICHNIS 62

I. VORBEMERKUNGEN

Unfälle,bei denen Menschen infolge Feuer- oder Hitzeeinwirkungen schwer verletzt werden,haben in den letzten Jahrzehnten zugenommen (Koslowski et al.,1977).Solche Verbrennungsunfälle kommen in nahezu allen Lebensbereichen vor,in Friedens- wie in Kriegszeiten (Navasardian et al.,1975).

Obwohl durch moderne Therapiemöglichkeiten die Letalität vieler Krankheiten gesenkt werden konnte,ist eine schwere Verbrennung auch heute noch ein lebensbedrohliches Trauma.Es gelang zwar,die Überlebenszeit erheblich zu verlängern,die Sterblichkeit jedoch konnte nicht wesentlich gesenkt werden (Koslowski,1963;Sevitt, 1971).Die Lebensbedrohung nimmt mit dem Alter des Verletzten und der Fläche der verbrannten Haut zu (Argamaso,1967),wobei bei drittgradigen Verbrennungen über 40 % der Körperoberfläche die Lebenserhaltung in Frage gestellt ist (Schmitt,1965).Haupttodesursache ist heute vor allem die schwere Allgemeininfektion,nicht nur durch Bakterien,sondern auch durch Viren und Pilze vermutlich auf Grund einer verminderten Resistenzlage (Argamaso,1967;Koslowski, 1963;Sevitt,1971).

Der gesetzmäßige Ablauf pathophysiologischer Störungen nach einer thermischen Hautschädigung hat zur Prägung des Begriffs der " Verbrennungskrankheit " geführt (Koslowski,1970).

In unserer Zeit wird weltweit auf dem Gebiete der Verbrennungskrankheit geforscht.An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bestehen intensive Forschungsbemühungen auf vielen Gebieten : Prävention von Verbrennungen,Toxinwirkung als auslösender Faktor der Verbrennungskrankheit,chirurgische Therapiemöglichkeiten wie z.B. die Excision,Störungen der Mikrozirculation und der Membranpermeabilität im Verbrennungsschock und Veränderungen des Stoffwechsels nach thermischem Trauma.In diesem Zusammenhang interessiert auch,zu welchen Veränderungen des Energiestoffwechsels im Gehirn das Verbrennungstrauma führt.

II. EINLEITUNG

II.1. Definition

Die örtliche Einwirkung erhöhter Temperatur führt zur Verbrennung, bei Einwirkung von heißem Dampf oder heißer Flüssigkeit zur Verbrühung.Die dabei entstehenden Gewebeschädigungen werden in vier Grade eingeteilt :

Der erste Grad führt zur Rötung (Erythem) infolge starker Hyperämie mit nachfolgender Verhornung der Epidermis und Abschuppung.

Charakteristisch für den zweiten Grad ist die Blasenbildung infolge Serumaustritts aus den hyperämischen Gefäßen.Die Schädigung des Gewebes reicht bis in die Coriumschicht.Nervenendigungen,Haarbälge und Talgdrüsen bleiben jedoch erhalten.

Bei einer Verbrennung dritten Grades entsteht eine Nekrose der gesamten Cutis.Das Zelleiweiß coaguliert,Enzyme werden zerstört.

Der vierte Grad entspricht einer Verkohlung.Die Schädigung schließt auch tiefere Schichten ein.

Der Schaden bei Grad eins ist reversibel,bei Grad zwei erfolgt eine Reparation durch Regeneration aus noch teilweise erhaltener Basalschicht und von Zellen um Haarbälge und Drüsen aus.Bei einer Verbrennung dritten Grades können nur kleinflächige Defekte vom Rand her überhäutet werden,bei großflächigen sind Transplantate notwendig.(Eder et al.,1977;Koslowski et al.,1979)

II.2. Anmerkungen zur Pathophysiologie des Verbrennungsschocks

II.2.1. Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Schwere Verbrennungen wirken sich so universell auf Wasser- und Elektrolythaushalt,Kreislauf,Stoffwechsel und schließlich die körpereigene Abwehr aus,wie es bei anderen schweren Verletzungen (z.B. Frakturen,stumpfes Bauchtrauma und Thoraxverletzungen) nicht beobachtet werden kann (Koslowski,1971).

Nach ausgedehnten Verbrennungen entsteht eine extreme Steigerung des Grundumsatzes - bis auf das Doppelte -,wie sie im chirurgischen Gebiet nur noch der Tetanus und das schwere Schädel-Hirn-Trauma zeigen (Koslowski,1971;Domres,1976;Pietsch et al.,1976).

Unumstritten ist der erhöhte Kalorienbedarf von Verbrennungsverletzten,über die Ursachen des gesteigerten Stoffwechsels bestehen jedoch verschiedene Ansichten.
Harrison u.Mitarb. (1967) sehen einen direkten Zusammenhang zwischen gesteigertem Metabolismus und der Verdunstungskälte.Nach Koslowski (1971) muß der Organismus für jeden Liter Wasser,der an der Oberfläche verdunstet, 576 Kalorien produzieren -was pro Tag ca. 1400 bis 2300 Kalorien bedeutet -um ein Absinken der Körpertemperatur zu verhindern. Diese Anstrengung des Verbrennungsverletzten,den Wärmeverlust durch einen gesteigerten Stoffwechsel zu kompensieren,führt zwangsläufig zu einer Reduzierung anderer lebenswichtiger Aufgaben,wie der Proteinsynthese für Wundheilung und Antikörperbildung.
Im Gegensatz zu Harrison halten Zawacki u.Mitarb. (1970) die Stoffwechselsteigerung für unabhängig von der Verdunstung aus den Wundflächen,da sie feststellen,daß trotz Verhinderung des Wasserverlustes durch Deckung der Wundflächen mit Kunststoffolien der Hyper - metabolismus weiterbesteht, und der Körper mehr Hitze produziert,als er überhaupt abgeben kann.Der gesteigerte Stoffwechsel ist aber offensichtlich nicht effektiv,denn die Adenosintriphosphatausbeute ist gering (Ziegler et al.,1971).Auch Domres findet einen signifikanten Abfall von ATP im Blut 36 Stunden nach der Verbrennung. (Domres ,1976).Dolecek et al.(1970) weist eine verminderte Sauerstoffaufnahme der Mitochondrien und ein Absinken des P/O-Quotienten (der Quotient aus gebildetem ATP und verbrauchtem Sauerstoff) nach. Als Ursache diskutiert er eine Entkoppelung der Atmung von der oxydativen Phosphorylierung.

II.2.2. Mikrozirkulationsstörung

An der Entwicklung des Verbrennungsschocks ist das " Weiterbrennen " der hitzegeschädigten Haut als Folge einer augenblicklichen Freisetzung von Histamin,Serotonin,Kininen (Koslowski,1971),Prostaglandinen (Arturson et al.,1973),Katecholaminen(Sorensen,1967) und des von Schoenenberger et al. 1974 beschriebenen spezifischen cutanen Verbrennungstoxins wesentlich beteiligt.Es entsteht eine Permeabi-

litätsstörung im verbrannten Gewebe sowie eine Ödemneigung im gesamten Organismus,die ihren Höhepunkt erst nach ca. 48 Stunden überschreitet und durch Antihistaminika nicht beeinflußbar ist (Schmitt,1965).Diese Membrandurchlässigkeit ist für thermische Hautschäden charakteristisch und unterscheidet sie von den Folgen mechanischer Traumen (Koslowski,1970).Protein-,Salz- und Wasserverluste durch Exsudation aus der verbrannten Haut und durch die Ödembildung bestimmen also die erste Phase der Verbrennungskrankheit.Domres (1976) findet acht Stunden nach dem Trauma im Tierversuch einen Anstieg des Hämoglobins von 14 g% auf 18 g% und des Hämatokrits von 37 % auf 46 %.Mit dem Wasser und den Elektrolyten strömen auch alle anderen kleinmolekularen Bestandteile des Blutes bis zur Molekülgröße der Albumine aus dem intravasalen Raum ins Verbrennungsödem.
Diese Schockphase nach einer schweren Verbrennung dauert ca. 48 Stunden,nach 24 Stunden beginnt jedoch bereits die Rückresorption des Verbrennungsödems,die bis zum dritten oder vierten Tag nach dem Unfall andauert (Saur et al.,1976).

II.2.3. Hormonelle Reaktionen

Auf den Stress und Schmerz des Verbrennungstraumas reagiert der Organismus - wie bei anderen Verletzungen auch -mit einer Ausschüttung von Katecholaminen (nach Saur et al.,1976 bis auf das Zwanzig- bis Dreißigfache der Norm) und von Glucocorticoiden (Birke et al., 1957).Die Ausschüttung von Katecholaminen führt zur Kreislaufzentralisation,so daß durch die gleichzeitig entstehende Bluteindickung die Sauerstoffversorgung der Peripherie gefährdet ist. Adrenalin bewirkt durch Steigerung der Glykogenolyse in Leber und Muskulatur eine Erhöhung der Konzentration von Glucose und Lactat im Blut,während Cortisol den Proteinkatabolismus fördert. Die dabei entstehenden freien Aminosäuren werden in der Gluconeogenese verstoffwechselt,der Harnstoffspiegel im Blut steigt an. Unter Cortisoleinfluß werden die Lipiddepots mobilisiert,was sich in einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut niederschlägt,der aber auch Folge der Noradrenalin- und Adrenalinwirkung ist (Buddeke,1973;Domres,1976).

Das Verbrennungstrauma wirkt sich noch auf andere Hormone aus. So finden Wilmore u.Mitarb. (1974) trotz Gabe von Glucose einen Anstieg von Glucagon,während die Werte der Insulinkonzentration im Verhältnis zum Glucosespiegel zu niedrigen Werten tendieren.Diese Erscheinung läßt sich durch die Katecholaminwirkung und die beim Verbrennungsverletzten erhöhte Sympatikusaktivität erklären,die die Glucagonsekretion fördern,die Insulinsekretion aber hemmen. Dieses Phänomen wird als Stressdiabetes bezeichnet (Schulze et al., 1970).

II.2.4. Störungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels

Einen wichtigen Beitrag über den Kohlhydratstoffwechsel nach Verbrennungen liefert Domres (1976),der einen zweiphasigen Verlauf der Blutglucosekonzentration feststellt : Der Blutzuckerspiegel steigt bis zur 12.Stunde steil an und fällt dann bis zur 72. Stunde immer deutlicher unter die Werte der Kontrolltiere ab.Die Hyperglycämie sieht er als Ausdruck einer stressdiabetischen Glucoseverwertungsstörung.Der daran anschließende Abfall des Blutglucosespiegels ist Zeichen einer drohenden Erschöpfung der Glykogen- und Glucosereserven des Organismus bei unzureichender Gluconeogenese in der Leber.In prognostischer Hinsicht ist die Hypoglycämie als ein Hinweis auf einen ungünstigen Verlauf zu deuten (Pruit et al.,1971), oder sogar bereits als Übergang zum irreversiblen Schock (Migone, 1962).
Domres (1976) findet außerdem einen Anstieg der Ketonkörper im Blut unmittelbar nach der Verbrennung.Das in ausreichendem Maße beim Abbau der freien Fettsäuren gebildete Acetyl-CoA kann aufgrund der Inaktivierung des Enzyms Citratsynthetase nicht in den Citratzyklus eingeschleust werden und wird daher vermehrt zur Ketonkörpersynthese verwendet.Der signifikante Anstieg der Ketonkörper im Blut geht parallel zum Anstieg der Blutglucosekonzentration, während der Abfall der Ketonkörperkonzentration nach 72 Stunden am ehesten mit einer besseren Utilisation zu erklären ist.

Die Störungen des Stoffwechsel nach Verbrennungen entsprechen also in weiten Teilen den Veränderungen bei Schock und Stress anderer Genese.Charakteristisch für die Verbrennungskrankheit ist jedoch ihr protrhierter Verlauf,der erst dann zu Ende ist,wenn die Haut völlig wiederhergestellt ist (Domres,1976).Deshalb sollte versucht werden,die offenen Wunden frühzeitig in geschlossene überzuführen (Bohmert,1977).

III. FRAGESTELLUNG

III.1. Fragestellung

Es ist bekannt,daß es als Folge von Verbrennungen zur Entstehung eines Hirnödems kommen kann , über dessen Pathogenese noch immer keine Klarheit herrscht.Da verständlicherweise keine Möglichkeit besteht,den intracerebralen Stoffwechsel beim Menschen zu untersuchen, und da die Metabolite Adenosintriphosphat,Glucose,Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat schon in anderen Untersuchungen (Schindler et al.,1976; van de Loo,1976) als Parameter zur Erkennung der Stoffwechselsituation dienten,ergab sich für diese Arbeit folgende Fragestellung :

- Läßt sich auch im standardisierten Tierversuch ein Hirnödem nach Verbrennungen nachweisen ?
- Wie verhält sich der Elektrolyt Natrium im Zusammenhang mit einem eventuellen Hirnödem ?
- Wie verhält sich der Gehalt an Adenosintriphosphat als Parameter der Energiesituation des Gehirns nach einer Verbrennung ?
- Wie verhält sich der Gehalt an Glucose,das als Hauptenergiespender des Gehirns angesehen wird,nach einer Verbrennung ?
- Wie verhalten sich die Metabolitkonzentrationen von Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat,die als Zwischenprodukte beim glykolytischen Abbau von Glucose entstehen,im Gehirn nach einer Verbrennung ?

In engem thematischen Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen die Untersuchungen von Maucher (unveröffentlicht),der mit demselben Verbrennungsmodell die Parameter Fructose-1.6.-diphosphat,Dihydroxyacetonphosphat,Pyruvat,Lactat und Kalium im Gehirn untersucht.

III.2. Bemerkungen zur Fragestellung

III.2.1. Verbrennung und Gehirn - eine Literaturübersicht

Nerval gesteuerte Vorgänge spielen eine große Rolle bei der Auslösung des posttraumatischen Schocks (Koslowski,1963). Taylor u.Mitarb. (1976) berichten in diesem Zusammenhang über einen Verbrennungsverletzten mit gleichzeitigem Hirntod,der mit keiner metabolischen oder endokrinen Antwort auf des Trauma reagiert,während ein Verbrennungsverletzter mit gleichzeitiger Contusio cerebri einen profunden Hypermetabolismus zeigt.

Koslowski et al.(1976) beschreiben die Neigung zum Hirnödem nach Verbrennungen,eventuell toxischer Genese.So fand Argamaso (1967) bei der Autopsie von 30 Verbrennungstoten in acht Fällen ein Hirnödem. McCormick et al. (1967) berichteten von einem Patienten,der nach dem Verbrennungstrauma immer schläfriger und extrem schwach wurde, so daß er Mund und Augen nur noch nach Aufforderung öffnete.Postmortal fand sich bei ihm eine Demyelinisierung eventuell als Folge einer " zu mutigen parenteralen Flüssigkeitstherapie ".Diese Erklärung erscheint auf den ersten Blick einleuchtend,aber erstaunlicherweise beschrieb Kruse schon 1928,also vor der Infusionsaera, den Fall eines verbrannten Mädchens,das posttraumatisch Anfälle bekam und einen erhöhten intracraniellen Druck zeigte.Riehl (1931) berichtete von neun Verbrennungsfällen mit Hirnödem.Gibson u.Mitarb. hielten nach einer Untersuchung der Leichen von 15 Verbrennungsverletzten zwischen zwei und 68 Jahren im Jahre 1944 das Hirnödem für den konstantesten Befund früh verstorbener Verbrannter.Walker et al. (1945) berichteten von sechs Verbrannten mit Hirnödem,das sie als Folge einer temporären Anoxie als Ergebnis des Schocks erklärten, obwohl sie bemerkten,daß der Schock bei Einzelnen nur gering gewesen sei. Deshalb diskutierten sie die Wirkung eines Toxins,das die Blut-Hirnschranke zusammenbrechen ließe.Morrison (1947) beschrieb zwei Verbrannte mit Hirnödem und Anfällen,deren Hämatokrit erhöht war als die cerebralen Symptome begannen und hielt deshalb das Hirnödem nicht für ein Resultat einer zu großen Flüssigkeitszufuhr,sondern einer " under-transfusion ".Dotzauer et.al(1952)fanden bei akut

oder perakut verstorbenen Verbrennungsverletzten erhebliche Gefäßwandverletzungen im Gehirn,als deren pathogenetische Faktoren kreislaufdynamische und primärtoxische Einflüsse angesehen wurden. Madow et al. (1954) berichteten über zwei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen,bei denen Krämpfe auftraten.Bei der Autopsie fand sich ein Gehirnödem,dessen Entstehung durch ein Toxin zu erklären versucht wurde. Emery u.Mitarb. (1962) behaupteten,daß Patienten mit schweren Verbrennungen an einem " cerebral death " sterben könnten.Das Ödem sahen sie als Folge von Hypoxie,Hyponatriämie und / oder längerdauernder Hypotension,gestanden aber ein,daß sie noch keinen " Schlüssel " für die Erklärung dieser Erscheinung hätten.Jaworska u.Mitarb. (1965) fanden ein Hirnödem in 43.5 % der autopsierten Kinder,die an Verbrennungsfolgen gestorben waren. Als Ursache wurde eine Hypoxie verbunden mit einer Hypovolämie und Hämokonzentration angenommen.Die klinisch aufgetretenen Krämpfe wurden als Folge eines Elektrolyt-,vor allem Natriummangels mit Symptomen einer Wasserintoxikation und gleichzeitigem Anstieg des intracraniellen Drucks bewertet.Ursache für die Krämpfe und das Ödem sei ein excessiver Flüssigkeitseinlaß gewesen.Petersen et al. (1965) stellten bei 36 % ihrer verbrannten Patienten Deliriumssymptome,psychische Verwirrung und Anfälle von Bettnässen fest.Die Mehrzahl dieser Patienten hatte ein abnormes EEG,das auf cerebrale Läsionen als Verbrennungsfolge deutete.Helbig (1966) beschrieb die besondere Hypoxieanfälligkeit des kindlichen Gehirns und erklärte damit die Ödembereitschaft vor allem des kindlichen Gehirns. Auch als Folge einer Hypoxie bewertete Hall (1968) die von ihm festgestellten reversiblen EEG-Veränderungen nach Verbrennungen. Eine andere Erklärung gaben Warlow u.Mitarb. nach einem Bericht über zwei Kinder mit Hirnödem,die eigentlich - nach dem Ausmaß der Verbrennungsfläche beurteilt - nicht hätten sterben dürfen.Sie hatten als cerebrale Zeichen vor dem Tod große Bewußtseinsschwankungen und Anfälle.Die Autoren sahen darin ähnliche klinische Zeichen wie beim " disequilibrium syndrome " ,das bei rapider Wasserverschiebung vom Blut in die cerebrospinale Flüssigkeit infolge

eines verzögerten Abfalls der Liquorosmolarität im Vergleich zum Blut entsteht (Warlow et al.,1969). Im Gegensatz dazu bewerteten Rosenbloom u.Mitarb.(1969) diese Encephalopathie als eine Wasserintoxikation infolge oraler Zufuhr hypotoner Flüssigkeit,die eine Hyponatriämie und eine Wasserverschiebung aus dem extrazellulären Raum mit Erythrozytenschwellung zur Folge hätte.Solcher (1971). diskutierte als Ursache für striäre Entmarkungsherde Immunreaktionen als Folge von Eiweißzerfall oder einer Wundinfektion.Antoon u.Mitarb. fanden bei 25 % der Patienten mit Verbrennungsencephalopathie eine Hyponatriämie als Folge eines gestörten Gleichgewichts zwischen Flüssigkeit und Elektrolyten.Bei einem Drittel der Patienten führten sie die neurologischen Komplikationen auf eine Hypoxie zurück (Antoon u.Mitarb.,1972).Hughes et al.(1973) jedoch schreiben der Hypertension eine große Rolle zu.
Wie aus der Literatur ersichtlich ist,bleibt die Frage nach der Ursache des Hirnödems ,bzw. den cerebralen Komplikationen nach einem Verbrennungstrauma bisher noch unklar.Mehrere Hypothesen,wie z.B. Toxinwirkung,Immunreaktionen,Hyponatriämie,Hypoxie,Hämokonzentration ,Blutverdünnung,Hypo- und Hypertonie sowie eine Sepsis,werden diskutiert.

III.2.2. Das Hirnödem

Pathogenetisch spielt bei der Entwicklung des Hirnödems eine erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit die wesentliche Rolle,einerlei,welche Ursache das Ödem hat.Die Funktion der Blut-Hirnschranke kann durch unterschiedliche Faktoren gestört werden (Peters,1970).
Dieser Untersuchung liegt folgende Überlegung zu Grunde :
Natrium- und Wassereinlagerung ins Gewebe hat ein Hirnödem zur Folge. Es liegt deshalb nahe,seine Ursache in einer Störung energieabhängiger Ionentransportmechanismen und dadurch auch in einer Störung des Gleichgewichts zwischen dem passiven Natrium-Einstrom in die Zelle und dem aktiven Natrium-Auswärtstransport zu sehen. Der Energielieferant für die aktive " Natriumpumpe " ist das Adenosintriphosphat,das im Energiestoffwechsel des Gehirns gebildet wird.Ist der Gehirnstoffwechsel energetisch insuffizient,resultiert daraus eine Störung des Kationentransports ohne große Permeabilitätsstörung der Blut-Hirnschranke für Makromoleküle (Jellinger,1971).
In tierexperimentellen Untersuchungen konnte Reulen (1970) nach einer normovolämischen Blutdrucksenkung zeigen,daß der Natrium- und Wassereinstrom einsetzt,wenn 25 % des ATP abgebaut sind und daß der Natriumgehalt des Gehirns bei sinkendem ATP ansteigt.

III.2.3. Die Blut-Hirnschranke

Der Transport von Stoffen aus der Blutbahn in das Nervengewebe wird nach der derzeit gültigen Ansicht durch eine Schranke,die sogenannte Blut-Hirnschranke begrenzt.Sie besitzt einen komplexen Aufbau unter Beteiligung der Membranen von Kapillaren,Glia- und Nervenzellen.
Es werden verschiedene Arten des Substrattransportes vom Blut in die Nervenzelle diskutiert.Der Transport von Wasser,Harnstoff und Gasen erfolgt nach dem Prinzip der Diffusion,d.h. einer Molekülbewegung von einer Region höherer zu einer Region niederer Konzentration.
Für Aminosäuren,Glucose und die Ionen wird ein Carrier-vermittelter Transport angenommen,der auch als erleichterte Diffusion

bezeichnet wird.Die Substrataufnahme erfolgt nicht gegen ein Konzentrationsgefälle,aber die Transportgeschwindigkeit ist größer als es nach den Gesetzen der freien Diffusion zu erwarten ist und folgt einer Sättigungskinetik.Der Vorgang ist außerdem auch sterisch spezifisch,so daß z.B. nur D-Glucose,nicht aber L-Glucose ins Gehirn übertreten kann.(Biesold et al.,1977)

III.2.4. Der Energiestoffwechsel des Gehirns

Das Gehirn ist der größte Energieverbraucher des menschlichen Organismus in Ruhe.Bei einem durchschnittlichen Hirngewicht von 1300 g, was ungefähr zwei Prozent des Körpergewichts entspricht,beträgt der Anteil des Zentralnervensystems am Grundumsatz ungefähr 20 %.(Förster u.Mitarb.,1975).Nach Young et al.(1971) braucht das Gehirn in Ruhe sogar ungefähr 45 % der zirkulierenden Sauerstoffmenge und ungefähr 2/3 der zirkulierenden Glucose,also zwischen 100 und 145 g Glucose pro die. 2/3 der gewonnenen Energie wird zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials der Axonen durch die Na-K-ATPase benötigt.Die restliche Energie wird hauptsächlich zur Synthese von Aminosäuren,Neurotransmittern usw. verbraucht.
Unter normalen Umständen verwendet des Gehirn eines Säugers praktisch nur Glucose als Brennstoff.Da das Gehirn nur geringe eigene Brennstoffreserven hat - der Gehirnglykogengehalt beträgt nur 0.1 - 0.2 % des Körperglykogens - ist es auf eine konstante Glucoselieferung angewiesen.Der Gehirnstoffwechsel ist somit von der Blutglucosekonzentration abhängig (Lehninger,1977).Ein starker Abfall der Blutglucosekonzentration kann Verhaltensstörungen,Verwirrungszustände bis zum Koma und,wenn die schwere Hypoglycämie über längere Zeit verläuft,eine strukturelle Zerstörung bis zum Tod zur Folge haben (Young et al.,1971).
Der Glucosestoffwechsel ist also die Grundlage der Aktivität des Nervensystems.Kaum ein physiologisches oder pathologisches Geschehen kann sich ohne Beteiligung des Glucosestoffwechsels vollziehen,wie auch das Gehirn von keiner Störung des Glucosestoffwechsels unbeeinflußt bleibt.Die Glucosereserven des Menschen,vor allem in Form von Leberglykogen,sind weniger als 100 g. Damit könnte der Bedarf des Gehirns nur für einige Stunden gedeckt werden,d.h. nach 12 - 15 Stunden Fasten ist das

Leberglykogen verbraucht.Untersuchungen ergaben,daß schon zwischen Abendessen und Frühstück Aminosäuren im Blut ansteigen,die auf einen Abbau von Skelettmuskelproteinen für die Lebergluconeogenese hindeuten.Diesen Proteinverlust kann der Körper über längere Zeit nicht verkraften.Nach fünf bis sechs Wochen Hungern produziert der Körper tatsächlich auch nur noch 24 g Glucose pro Tag.(Cahill,1970;Young u.Mitarb.,1971).

Nachdem vor 15 Jahren Glucose noch als das einzige Substrat des Gehirns zur Energiegewinnung angesehen wurde,erkannte man die Bedeutung der Ketonkörper und der Aminosäuren,vor allem der Glutaminsäure,als andere Energiestoffwechselsubstrate des Gehirns.

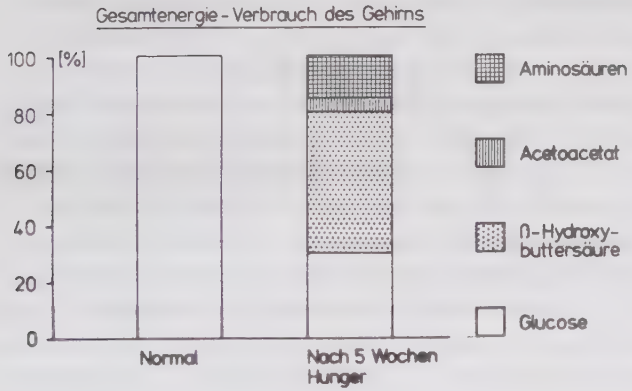

Abbildung 1 : Energielieferanten des Gehirns unter normalen Bedingungen und nach fünf Wochen Hunger (nach Cahill)

Bei Hunger und beim Diabetes mellitus erreichen die Ketonkörper eine Blutkonzentration,die ihre Aufnahme in die Nervenzelle ermöglicht.Dadurch kann selbst bei Blutzuckerkonzentrationen unter 20 - 30 mg%,die normalerweise Bewußtlosigkeit zur Folge haben,das Bewußtsein erhalten bleiben.Beim Hunger wird Glucose eingespart und der Proteinkatabolismus für die Gluconeogenese vermindert. (Young et al.,1971)
Die Existenz der Ketonkörper kann eventuell darin gesehen werden, daß die Natur in Notfällen dadurch ein wasserlösliches Fettderivat bereitstellt,das die Blut-Hirnschranke durchdringen kann (Cahill, 1970).

III.2.5. Der cerebrale Glucosestoffwechsel

Unter Normalbedingungen,d.h. bei ausreichender und ausgeglichener Nahrungszufuhr,findet man im ZNS einen respiratorischen Quotienten von nahezu eins.Dieser Befund weist darauf hin,daß hauptsächlich Kohlehydrate im cerebralen Stoffwechsel zur Energiegewinnung dienen (Harper et al.,1975).
Der intracerebrale Glucosestoffwechsel durchläuft dieselbe Reaktionskette,wie sie auch in anderen Geweben bekannt ist.Der Metabolismus beginnt nach der Aufnahme der Glucose aus der Blutbahn über ein Carrier-System mit hoher Kapazität mit der Phosphorylierung der Glucose.Diese von dem Enzym Hexokinase katalysierte Umwandlung von Glucose in Glucose-6-phosphat ist ein wichtiger Kontrollpunkt des Glucosestoffwechsels.Untersuchungen ergaben,daß in vivo ein beträchtlicher Teil der Maximalaktivität der Gehirnhexokinase durch ihr Produkt Glucose-6-phosphat gehemmt ist.Da die Hexokinase aber eine sehr hohe Affinität zu Glucose hat,ist die Glucoseaufnahme und Phosphorylierung trotzdem maximal .(Förster et al.,1975)
Glucose-6-phosphat ist Ausgangspunkt verschiedener Stoffwechselwege. Ungefähr fünf Prozent der umgesetzten Glucosemenge werden über die Glucose-6-phosphatdehydrogenase in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust,hauptsächlich zur Bereitstellung von $NADPH_2$ und Pentosephosphaten für die Fett- bzw. Nucleinsäuresynthese.

Ein weiterer Weg führt vom Glucose-6-phosphat zur Glykogensynthese über eine von dem Enzym Phosphoglucomutase katalysierten Umwandlung in die Uridindiphosphoglucose,eines stärker aktivierten Moleküls. Durch die UDP-Transferase wird der Glucoserest der UDP-Glucose an eine bereits vorliegende Glykogenkette gebunden.Eine Erniedrigung des Glucose-6-phosphatspiegels infolge erhöhten Energiebedarfs und eines deshalb gesteigerten glykolytischen Abbaus hat eine Hemmung der Glykogensynthese zur Folge,während ein hoher ATP-Spiegel die Glykogensynthese begünstigt.Eine Abnahme des ohnehin geringen Glykogenvorrats des Gehirns nach Noradrenalin- oder ACTH-Gabe wurde beobachtet.

Pentosephosphatzyklus und Glykogensynthese haben aber für den Glucosestoffwechsel des Gehirns nur geringe Bedeutung.

Der wesentliche Teil der Glucose im Gehirn wird über den Weg der Glykolyse umgesetzt:

Nach der Umwandlung von Glucose-6-phosphat in Fructose-6-phosphat (Enzym Phosphoglucoseisomerase) wird Fructose-6-phosphat in einer irreversiblen ,von der Phosphofructokinase gesteuerten Reaktion mit ATP zu Fructose-1.6.-diphosphat phosphoryliert.Die Aktivität der als Hauptschrittmacherenzym der Glykolyse angesehenen Phosphofructokinase wird durch ATP und Citrat gehemmt,durch Abbauprodukte energiereicher Verbindungen wie ADP,AMP und anorganisches Phosphat jedoch gesteigert.Weiter führt der Abbau der Glucose über weitere Reaktionsschritte zu Pyruvat und - genügend Sauerstoff vorausgesetzt- zu Acetyl-CoA,das in den Tricarbonsäurezyklus eingeschleust wird und damit zur Energiegewinnung dient.
(Biesold et al.,1977;Buddecke,1973;Karlson,1972)

Darüberhinaus spielt die Glucose des Gehirns noch direkt oder indirekt eine wichtige Rolle bei der Synthese von nichtessentiellen Aminosäuren,Glykoproteinen,Lipiden,Monoaminen und anderen.
(Jean,1966)

III.2.6. Die Bedeutung des ATP im Organismus

ATP gilt als die universell verwendbare Form frei gewordener Energie. Da viele Vorgänge in der Zelle Energie in Form von ATP verbrauchen, müssen die Zellen ständig ATP aus anorganischem Phosphat und ADP regenerieren.Dies geschieht durch Kopplung der ATP-Synthese an Reaktionen,die ihrerseits mit einem Verlust an freier Energie verbunden sind.Diesen Vorgang nennt man Substratkettenphosphorylierung, wenn die bei der Oxidation eines Stoffwechselzwischenproduktes innerhalb einer Substratkette,z.B. der Glykolyse,auftretende Änderung der freien Energie in Form von ATP gespeichert werden kann.Der größte Teil der ATP-Bildung erfolgt jedoch während der Oxidation von Substratwasserstoff mit Sauerstoff im Rahmen der an die biologische Oxidation gekoppelten Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien.In diesen Mitochondrien,die auch Kraftwerke der Zellen genannt werden,befinden sich auch die Enzyme des Citratzyklus,der die gemeinsame letzte Endstrecke aller Stoffwechselwege des Intermediärstoffwechsels ist,in der die Oxydation der Substrate zu CO_2 und Reduktionsäquivalenten erfolgt.Die mitochondriale ATP-Gewinnung bezieht ihre Energie aus der Reaktion von aus der Dehydrierung der Substrate gewonnenem Wasserstoff mit dem Atmungssauerstoff unter Bildung von Wasser.($H_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow H_2O$;$\Delta H = -52$ kcal/mol) 21 kcal werden für die ATP-Synthese gebraucht,ungefähr 31 kcal werden als Wärme frei.Die Reaktion läuft über ein Kaskadensystem von Redoxpartnern verschiedener Redoxpotentiale ab,die in den Transport von Wasserstoff bzw. Elektronen zum Sauerstoff eingeschaltet sind.

Das Verhältnis von gebildetem ATP zu verbrauchtem Sauerstoff wird als P/O-Quotient bezeichnet.Zwischen Sauerstoffverbrauch und ATP-Bildung besteht eine enge Kopplung,die sich darin ausdrückt,daß die Gewebeatmung nicht nur an die Gegenwart von ADP und anorganischem Phosphat gebunden ist,sondern deren Konzentration den Sauerstoffverbrauch kontrollieren kann.Eine hohe Konzentration von ADP und anorganischem Phosphat steigert - ein genügend hohes Angebot an oxydierbarem Substrat und Sauerstoff vorausgesetzt -

die Atmung.Diesen Vorgang nennt man Atmungskontrolle.
Eine Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung besteht dann,wenn die Oxydationsvorgänge innerhalb der Atmungskette von Phosphorylierungsvorgängen abgetrennt werden.Dies bedeutet,daß zwar das sauerstoffverbrauchende System intakt bleibt,die ATP-Bildung aber gehemmt ist.Als Resultat entwickelt sich dann eine unkontrollierte Atmung,bei der das Angebot an ADP und anorganischem Phosphat nicht länger die Atmungsgeschwindigkeit bestimmt.(Hypothetisch wirken die Entkoppler durch Hydrolyse von energiereichen Zwischenverbindungen,so daß die energiereichen Redoxvorgänge ausschließlich in Wärme umgesetzt werden.)
(Biesold et al.,1977;Buddecke,1973;Karlson,1972)

IV. MATERIAL UND METHODEN

IV.1.1. Untersuchungsmaterial

Als Versuchstiere dienten 467 männliche SPF (specific pathogenic free) Sprague-Dawley-Ratten vom Stamm Wistar mit einem durchschnittlichen Gewicht von 302 g aus der Versuchstierzuchtanstalt Willi Gassner,8741 Sulzfeld.Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn mindestens zehn Tage zum Eingewöhnen im Tierstall der Chirurgischen Klinik gehalten. Vor der Verbrennung lebten jeweils vier Tiere in Gruppenkäfigen zusammen,nach der Traumatisierung wurden sie in Einzelkäfigen untergebracht.Wasser und Nahrung (Trockenfutter Altromin) konnten sie während des gesamten Versuch ad libitum zu sich nehmen.Die Raumtemperatur betrug 20 - 23 ^{0}C.
Die Ratten wurden in vier Gruppen eingeteilt :

Kontrolle : unverbrannte Kontrolltiere
12 h : die Gehirnentnahme erfolgte 12 Stunden nach der Verbrennung
48 h : die Gehirnentnahme erfolgte 48 Stunden nach der Verbrennung
14 d : Die Gehirnentnahme erfolgte 14 Tage nach der Verbrennung

Die während des Versuchs gestorbenen Tiere schieden aus,d.h. bei ihnen wurden keine Messungen vorgenommen.
Die Gehirnentnahme erfolgte immer zwischen 17 Uhr und 19 Uhr,um eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch die bei Ratten bekannten zyklischen Stoffwechselschwankungen auszuschließen (Bortz u. Mitarb.,1973;Friedman et al.,1969;Pessacq et al.,1972).

IV.1.2. Anmerkungen zur Kontrollgruppe

Van de Loo (1976) wählte bei seiner Arbeit für die Kontrollgruppe folgende Bedingungen :
Nach der Rasur an Bauch und Rücken wurden die Tiere mit Incisionen versehen und kurz am Plastikschieber (s. IV. 5.) aufgehängt.Dieses Vorgehen bei den Kontrolltieren begründet er folgendermaßen :
" Haut,sowie Haare eines Fells dienen der Wärmeregulation bzw. -isolation gegenüber der Umgebungstemperatur.Ehe man das Fell verbrennt,werden ihr die Haare geschoren.Hierbei wird zusätzlich zum Verbrennungstrauma,bei dem die Haut als Wärmeisolator zerstört wird, die Ratte ihres Wärmeschutzes beraubt .... Nach Caldwell ... unterliegen geschorene Ratten bei 20 ^{0}C Umgebungstemperatur einem gesteigerten Stoffwechsel."
Im Gegensatz dazu wurden für die vorliegende Arbeit ungeschorene, unverletzte Ratten als Kontrolltiere gewählt,denn die verbrannte Haut hat keine Wärmeschutzfunktion mehr,der Verlust von Wärmeisolator und Wärmeschutz ist also eine verbrennungsspezifische Erscheinung.Auf Incisionen,Unterminieren und Aufhängen am Plastikschieber wurde ebenfalls verzichtet,denn trotz der Narkose könnte diese eventuelle Stressituation zwar die Metabolitgehalte der Kontrolltiere verändern,hat aber nach 12 oder noch mehr Stunden wahrscheinlich keinen Einfluß mehr auf die Metabolitkonzentrationen des Gehirns.

IV.2. Das Verbrennungsmodell

In dieser Arbeit wurde das schon von Domres (1976) benutzte Verbrennungsmodell verwandt.Die Verbrennung wird mit einem 20 cm^{2} großen Kupferstempel,der durch einen Widerstand elektrisch aufgeheizt wird,

durchgeführt.Mit Hilfe eines Nickel-Chrom-Nickel-Thermoelements läßt sich die Stempelfläche stufenlos auf Temperaturen bis zu 400 °C erhitzen.Die gewünschte Temperatur wird konstant gehalten und ist an einem Zeigerinstrument ablesbar.
Der konstante Druck des Verbrennungsstempels auf die Verbrennungsfläche wird mittels eines Druckbelastungsgestells,an dem an einer Kette eine Masse von 2100 g hängt,erreicht.Nähere Einzelheiten sind bei Domres (1976) nachzulesen.
Der Vorteil dieses Verbrennungsmodells ist seine gute Standardisier- und Reproduzierbarkeit.Gleichzeitig wird durch die isolierte Verbrennung der Haut (s.IV.5.) eine thermische Schädigung unter der Haut liegender Organe vermieden,die eventuell die Schwere der Verbrennungskrankheit beeinflusst.
Nach Schoenenberger et al.(1974) wird bei Verbrennungen mit einer Temperatur von 250 °C aus der verbrannten Haut eine verbrennungsspezifische toxische Substanz resorbiert,über deren Wirkmechanismus noch Unklarheit herrscht.Fest steht aber,daß der Organismus bei einer Verbrennung von 250 °C - was einer Verbrennung dritten Grades entspricht - im Gegensatz zu einer Temperatur von 100 °C bis an seine Grenze belastet wird.
Andere Forschergruppen wenden teilweise andere Methoden an : Len'kova (1974) setzt das Verbrennungstrauma durch Übergießen von Oberschenkel und Bauchdecke mit kochendem Wasser;Shepot'ko (1975) erreicht eine 20 - 25 % Verbrennung der Körperoberfläche durch Eintauchen des Versuchstieres in kochendes Wasser.Van Caneghem et al. (1973) verwenden Wasser mit einer Temperatur von 60 °C,Day et al.(1972) hingegen 80 °C heißes Wasser.Kovalenko et al.(1966) tränken die Brust des Versuchstiers mit Spiritus und zünden sie an.Hettich (1977) schließlich erzeugt die Verbrennung mit einer 1000 Watt Lampe.
Diese Vielfalt erschwert natürlich den Vergleich der erzielten Forschungsergebnisse.Deshalb wäre es sinnvoll,ein Verbrennungsmodell weltweit zu standardisieren .

IV.3. Berechnung der Körperoberfläche

Die Berechnung der Körperoberfläche wurde durchgeführt nach der von Rubner (1883) aufgestellten Formel :

$$O = K \times \sqrt[3/2]{a}$$

wobei sind :
O = Körperoberfläche in cm^2
K = Tierspezifische Konstante
(für Ratten K = 9.13)
a = Masse des Tiers in g

Daraus berechnet sich für a = 301.95 g $\pm$ 21.71 eine Körperoberfläche von 411 cm^2 $\pm$ 71.
Eine Verbrennungsfläche von 80 cm^2 (s.IV.5.) entspricht also 19.5 % $\pm$ 1.1 der Körperoberfläche.
Berücksichtigt man die Tatsache,daß sich die Haut während des Verbrennungsvorgangs kontrahiert,somit also eine ungefähr zehn Prozent größere Fläche der thermischen Einwirkung unterzogen wird,kann man bei der vorliegenden Arbeit von einer mindestens 20 % Verbrennung der Körperoberfläche ausgehen.

IV.4. Berechnung der Volumenzunahme des Gehirns

Die Berechnung der absoluten Volumenzunahme X[%] des Gehirns wurde nach einer von Elliott et al.(1949) angegebenen und von van Harreveld et al.(1966) modifizierten Gleichung berechnet :

$$X = \frac{\Delta H_2O\ [\%] \times 100}{100 - H_2O\ [\%]}$$

wobei ΔH_2O die Differenz des Wassergehalts zwischen Kontrollen und Ödemtieren ist,und H_2O [%] den Wassergehalt bezogen auf das Frischgewicht bedeutet.

IV.5. Das Verbrennen der Tiere

Der Versuchsablauf war folgender :

- Wiegen der Ratte mit einer Balkenwaage.
- Narkotisieren durch intraperitoneale Injektion von 6 mg = 0.1 ml Nembutal^{R} 60 (Pentobarbital-Natrium ad us.vet.,Hersteller Abbot,France) pro 100 g Körpergewicht.
- Überprüfen einer genügenden Narkosetiefe durch kräftiges Zwicken in den Schwanz und Herausziehen der Zunge zur Atmingserleichterung.
- Bei ungenügender Narkosetiefe : Nachinjektion von 0.05 ml Nembutal.
- Gründliche Rasur des Tieres an Bauch und Rücken.
- Setzen von zwei je ca. 5 cm langen Schnitten zwischen den Wurzeln der vorderen bzw. hinteren Extremitäten.
- Stumpfes Unterminieren des zwischen den Schnitten liegenden Hautareals.
- Analoges Incidieren und Unterminieren auf dem Rücken.
- Einführen eines ungefähr 30 cm langen, 4 cm breiten,vorne konisch zulaufenden Plastikschiebers in den durch Unterminieren entstandenen Tunnel zwischen Haut und Tierkörper am Bauch zur Vermeidung der Hitzeeinwirkung auf unter der Haut liegenden Organe.
- Auflegen der beiden freien Enden des Plastikschiebers,an dem der Tierkörper hängt,auf zwei 9 cm hohe Hölzer,auf denen das Druckbelastungsgestell steht.
- Verbrennen einer Hautfläche von 40 cm^2 -jeweils 20 cm^2 Haut werden 30 sec. erhitzt - mit dem auf 250 ^{o}C erhitzten Kupferstempel.Das Druckbelastungsgestell sorgt für gleichmäßigen Druck auf den Stempel.
- Herausziehen des Schiebers.
- Verschließen der Incisionen mit Kölner Klammern.
- Analoges Verbrennen der Rückenhaut.
- Zurücksetzen der Tiere in Einzelkäfige.

IV.6. Organentnahme und Lagerung der Proben

IV.6.1. Entnahme des Gehirns zur Metabolitbestimmung

- Narkotisieren des Tiers wie vor der Verbrennung (s.IV.5.)
- Sagitalschnitt durch das Fell,beginnend ca. ein cm caudal des Schädelendes bis zwischen die Augen.
- Am caudalen Schnittrand zwei Querincisionen nach links und rechts.
- Ablösen des Fells von der Unterlage.
- Zur-Seite-Klappen des gelösten Fells und seitliche Fixierung mittels Klemmen.
- Vorsichtiges Abpräparieren der Nackenmuskulatur vom Knochen.
- Einstich ins Foramen magnum mit einer Scherenspitze.
- Spaltung des Schädeldachs mit einem Schnitt bis zwischen die Augen.
- Querschnitte links und rechts vom Einstich entlang der hinteren Schädelkante.
- Aufklappen der Schädeldachhälften mit den Daumen.
- Entnahme des Gehirns aus der Schädelhöhle mit Hilfe eines scharfen Löffels.
- Einbringen des Gehirns in einen mit flüssiger Luft gefüllten Plastikbecher.

Vom Einstich ins Foramen magnum bis zum Einbringen des Gehirns in flüssige Luft werden ungefähr 15 Sekunden benötigt.Dabei ist das Gehirn nicht länger als zwei Sekunden von der Blutzufuhr abgeschitten,bevor durch das Gefrieren die Stoffwechselvorgänge gestoppt werden.

Die mit je drei zur selben Gruppe gehörenden Gehirnen gefüllten Plastikbecher werden mit einem durchlöcherten Deckel,der mit einer Drahtschlaufe versehen ist,verschlossen und in ein zehn Liter fassendes,mit flüssiger Luft gefülltes Dewar-Gefäß gehängt und darin bis zur Aufarbeitung gelagert.

IV.6.2. Entnahme des Gehirns zur Gefriertrocknung

In Abwandlung des oben geschilderten Versuchsablaufs wird das mit dem scharfen Löffel entnommene Gehirn auf einen vorher genau

abgewogenen Plastikdeckel gebracht und mit diesem sofort gewogen.Anschließend wird es mitsamt dem Deckel mit flüssiger Luft übergossen und im Gefrierschrank bei -36 °C kurzfristig gelagert.

IV.6.3. Anmerkungen zur Gewebegewinnung

Die Enzyme aller Gewebe besitzen hohe Substratumsatzzahlen.Deshalb sind beträchtliche Substratumsätze innerhalb kurzer Zeit möglich.
Ziel der Gewebeentnahme sollte deshalb sein,die Enzymreaktionen so rasch wie möglich zu blockieren,da eine Verzögerung Veränderungen der Metabolitgehalte auch wegen unterschiedlicher Enzymkonzentrationen zur Folge haben kann,die Stoffwechseleffekte vortäuschen können.(Unter einem Metaboliten eines Gewebes versteht man den Gehalt an einer Komponente der normalen Sequenz einer Stoffwechselreaktion (Fildes et al.,1940;Welch,1945).)
Von dem Metabolitgehalt soll nur dann gesprochen werden,wenn der Analysenwert auf das Frischgewicht bezogen wird (Hohorst et al.,1950).
Die besten Metabolitgehalte erhält man nach Thorn (1966) durch Einfrieren des in Narkose freigelegten Organs in situ mit flüssigem Stickstoff.Das Einfrieren in situ dauert sehr lange und die anschließende Präparation ist sehr mühselig.Deshalb erscheint diese Methode für eine Arbeit unter zeitlicher Belastung und mit einer großen Anzahl Tieren nicht geeignet.Als andere Methode wurde in Vorversuchen das Eintauchen des dekapitierten Kopfes in flüssiger Luft erprobt.Es gelang allerdings keine befriedigende Präparation des Gehirns.Thorn (1966) entnimmt das Gehirn mit einem vorgekühlten scharfen Löffel und wirft dann das Gehirn mitsamt dem Instrument in flüssigen Stickstoff.Als weitere Verfahren gibt Thorn (1966) noch die begrenzte Trepanation und die Entnahme eines Gewebszylinders mit Hilfe eines gekühlten Federbolzenapparates an.
Für die vorliegende Arbeit wurde eine Methode mit geringstem apparativem Aufwand gewählt,die einfach,schnell und gut reproduzierbar ist.
Da in den Vorversuchen am gekühlten Löffel zu viel fremdes Gewebe

hängengeblieben war und ein Nachlöffeln unmöglich war,wurde auf die Vorkühlung des scharfen Löffels verzichtet,was zusätzlich noch eine größere Hirnausbeute ermöglichte.
Das sofortige Einfrieren des Gewebes nach der Entnahme dient als allgemein anerkanntes Mittel zur Blockierung der Stoffwechselvorgänge.Bei der Entnahme und dem sofortigen Einfrieren erhalten wir jedoch nicht den echten intrazellulären Metabolitgehalt,denn es wird auch die Konzentration des Kapillarvolumens und des extrazellulären Raumes erfasst.Der tatsächliche Wert des intrazellulären Bereichs liegt für Glucose unter dem beim Einfrieren des gesamten Gehirns erzielten,während man bei anderen Metaboliten die Werte als repräsentativ betrachten kann. (Thorn,1966)

IV.7. Vorbereiten der Proben

Je drei Gehirne derselben Gruppe werden bei Raumtemperatur unter ständigen Übergießen von flüssigem Stickstoff zehn bis zwanzig Minuten bis zur Pulverform mit einem Mörser in der Reibschale homogenisiert.
Für die Analyse werden dann sofort abgewogen :
ein Gramm für die ATP-Bestimmung
ein Gramm für die Glucose-Bestimmung
ein Gramm für die Bestimmung von Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat.
Diese Homogenisiermethode ermöglicht die Vermeidung einer Erwärmung der Gewebeprobe,wodurch die gestoppten Stoffwechselvorgänge weiterhin blockiert bleiben.

IV.8. Chemische Bestimmungsmethoden

IV.8.1. Bestimmung von Adenosintriphosphat

Prinzip der Reaktion:

$$\text{Glycerat-3-phosphat} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{PGK}} \text{Glycerat-1.3.-diphosphat} + \text{ADP} \quad (/)$$

$$\text{Glycerat-1.3.-diphosphat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{GAPDH}} \text{GAP} + \text{NAD}^+ \quad (/)$$

$$\text{GAP} \xrightarrow{\text{TIM}} \text{DAP} \quad (/) \quad \text{DAP} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{GDH}} \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{NAD}^+$$

Gemessen wird die Extinktionsabnahme von NADH.
Lösung 1 : Triäthanolaminpuffer 0.5 mol/l;pH 7.6 .
$MgSO_4$ 4 mmol/l . Glycerat-3-phosphat 6 mmol/l.
Lösung 2 : NADH 2.5 mmol/l .
Lösung 3 : GAPDH ≧ 560 U/ml.PGK ≧ 450 U/ml.GDH ≧ 80 U/ml.TIM≧1000 U/ml.
1 g Gewebe wird in 4 ml eiskalte 0.6 N Perchlorsäure gebracht,gut gemischt,10 min bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann 10 min bei 5000 U/min zentrifugiert.Der Überstand wird sofort vom Niederschlag abgegossen.Anschließend werden in eine Glasküvette (Schichtdicke 1 cm) pipettiert :
2 ml Lösung 1, 0.2 ml Lösung 2 und 0.2 ml Überstand nach Enteiweißung.Nach dem Mischen mit einem Plastikspatel wird die Extinktion E_1 gegen Luft bei λ = 365 nm gemessen.Anschließend Zugabe von 0.2 ml Lösung 3,Mischen und nach Stillstand der Reaktion Messung der Extinktion E_2.
Berechnung der ATP-Konzentration aus $\Delta E = E_1 - E_2$.
ATP-Konzentration $c = \Delta E \times 8.627 \left[\mu mol/g\right]$
(Die Reagenzien sind unter Best.Nr. 123 897 von Boehringer,Mannheim zu erhalten.)
(Bücher,1947;Bergmeyer,1975)

IV.8.2. Bestimmung von Glucose

Reaktionsprinzip :
Glucose-Dehydrogenase katalysiert die Oxidation von Glucose nach folgender Gleichung :

$$\beta\text{-D-Glucose} + NAD^+ \xrightarrow{\text{Gluc-DH}} \text{D-Gluconolacton} + NADH + H^+$$

Der Zusatz von Mutorotase beschleunigt den Reaktionsverlauf.Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional.
Reaktionslösung : 0.12 mol/l Phosphatpuffer,pH 7.6 ; 0.15 mol/l NaCl;
5.2 kU/l Gluc-DH; 0.11 kU/l Mutarotase;
1.1 mmol/l NAD .
1 g Gewebe wird in 5 ml 0.33 N Perchlorsäure gebracht,gut gemischt und dann 10 min bei 5000 U/min zentrifugiert.Dann werden 0.20 ml des eiweißfreien Überstandes und 2 ml Reaktionslösung in eine

Küvette gebracht und gemischt.Nach 10 - 20 min wird die Extinktion E_A gegen die Reagenzienblindprobe,bestehend aus 2.0 ml Reaktionslösung und 0.20 ml 0.33 N Perchlorsäure bei λ = 334 nm gemessen.

Berechnung der Glucosekonzentration c :

$c = E_A \times 9.6 \quad [\mu mol/g]$

(Die Reagenzien für die Glucosebestimmung sind unter Best.Nr. 14055 von Fa. E.Merck,Darmstadt zu erhalten.)

(Banauch et al.,1975;Bergmeyer,1975)

IV.8.3. Bestimmung von D-Glucose-6-phosphat und D-Fructose-6-phosphat

Reaktionsprinzip :

Fructose-6-phosphat $\xrightarrow{PGI}$ Glucose-6-phosphat (/)

Glucose-6-phosphat + $NADP^+$ $\xrightarrow{G6P\text{-}DH}$ 6-Phosphogluconolacton + NADPH + H^+ (/)

6-Phosphogluconolacton + H_2O $\xrightarrow[spontan]{}$ 6-Phosphogluconat

Lösungen :

1. Perchlorsäure 6 N
2. Kaliumcarbonat ca.5 M
3. Triäthanolaminpuffer 0.4 M; pH 7.6
4. Magnesiumchlorid 0.5 M
5. NADP ca.20 nM
6. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6P-DH) ca.0.25 mg Protein/ml
7. Phosphoglucose-Isomerase (PGI) ca. 0.2 mg Protein/ml

1 g Gewebe wird in 5 ml Perchlorsäure gebracht,gut gemischt und 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert.Der Überstand wird abgegossen, das Sediment in 1 ml Perchlorsäure und 1 ml Aqua bidest. aufgewirbelt und 10 min bei 5000 U/min zentrifugiert.Die vereinigten Überstände werden mit Kaliumcarbonat auf pH = 3.5 eingestellt,mit Wasser auf 8 ml Endvolumen gebracht,im Eisbad 15 min abgestellt und vom Niederschlag abpipettiert.Dieser Überstand wird zur Messung bei λ = 340 nm eingesetzt.In eine 1 cm Glasküvette wird wie folgt pipettiert: 1 ml Probe wird mit 1 ml Puffer (Lösung 3), 0.02 ml $MgCl_2$ (Lösung 4) und 0.02 ml NADP-Lösung (Lösung 5) gemischt und bei Raumtemperatur die Extinktion E_1 gemessen.Darauf wird

0.01 ml G6P-DH Lösung (Lösung 6) zugemischt und nach Ablauf der Reaktion die Extinktion E_2 gemessen.Schließlich wird noch 0.02 ml PGI-Lösung (Lösung 7)zugegeben und nach erneutem Abwarten des Reaktionsablaufes die Endextinktion E_3 bestimmt.

$\Delta E_{G-6-P} = E_2 - E_1$

$\Delta E_{F-6-P} = E_3 - E_2$

Berechnung der Glucose-6-phosphat-Konzentration c_{G-6-P} :

$c_{G-6-P} = \Delta E_{G-6-P} \times 336 \times 8 \quad [nmol/g]$

Berechnung der Fructose-6-phosphat-Konzentration c_{F-6-P}

$c_{F-6-P} = \Delta E_{F-6-P} \times 333 \times 8 \quad [nmol/g]$

(Die Reagenzien sind unter folgenden Best.Nr. bei Fa.Boehringer, Mannheim zu erhalten :
NADP 128 031; G6P-DH 127 043 ; PGI 127 396)
(Lang et al.,1974)

IV.9. Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes des Gehirns

Nach Entnahme des Gehirns aus der Schädelhöhle wird dieses auf einen Plastikdeckel gelegt und mit diesem gewogen .Die dabei gemessene Masse m_{zf} minus der Masse des Deckels ohne das Gehirn m_D ergibt die feuchte Gehirnmasse m_f. ($m_f = m_{zf} - m_D$)
Nach Übergießen mit flüssigem Stickstoff werden die Gehirne mitsamt den Deckeln 72 Stunden lyophilisiert.Danach wird erneut Gehirn mit Deckel gewogen, m_{zt} .Das Gehirntrockengewicht m_t ergibt sich aus der Subtraktion von $m_{zt} - m_D$.

Der Feuchtigkeitsgehalt $X\,[\%] = 100 - \frac{m_t}{m_f}$

IV.10. Bestimmung der Natriumkonzentration

Jeweils 200 - 250 mg trockenes Gehirn wurden in 5 ml 0.6 N Perchlorsäure eingewogen,gut gemischt und 10 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Die Natriumkonzentration des Überstandes wurde flammenphotometrisch bestimmt und auf 1 kg Trockengewicht umgerechnet.

IV.11. Statistische Methoden

IV.11.1. Ziel der Anwendung statistischer Tests

Werden bei zwei verschiedenen Stichproben Meßreihen des gleichen Parameters ermittelt,und erhält man dabei zwei verschiedene Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$,so ist es sinnvoll,mit Hilfe statistischer Tests zu überprüfen,ob die beobachteten Unterschiede der Mittelwerte mathematisch gesichert (= signifikant) oder aber nur zufälliger Natur sind.
Man stellt die Nullhypothese auf : "Die beobachteten Unterschiede sind zufällig,in Wirklichkeit unterscheiden sich nämlich die beiden Stichproben nicht ",und prüft die Wahrscheinlichkeit,die für diese Annahme spricht.Ergibt sich durch die statistischen Tests nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese,sagt man,die Stichproben unterscheiden sich signifikant voneinander. Üblicherweise verwirft man die Nullhypothese,wenn die Wahrscheinlichkeit für ihr Zutreffen höchstens 5 % beträgt,d.h. wenn $p \leq 0.05$.

IV.11.2. Angewandte statistische Tests

Es wurden angewandt :

1. Der F-Test nach Fisher zur Überprüfung der Gleichheit der Stichprobenvarianzen.(Zitiert nach Cavalli-Sforza,1972)
2. Der T-Test nach Gosset (Pseudonym Student-Test).(Zitiert nach Franke,1969)
3. Der Aspin-Test (T-Test für ungleiche Varianzen).(Aspin,1949)

IV.11.3. Voraussetzungen für die Anwendung der Tests

a) für den T-Test :

Voraussetzungen für die Anwendung des T-Tests sind das Vorliegen einer Normalverteilung und die Gleichheit der Stichprobenvarianzen in den einzelnen Gruppen.Die Normalverteilung kann bei Untersuchungen an biologischen Materialien,so wie sie in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wurden,vorausgesetzt werden.

b) für den Aspin-Test

Der Aspin-Test fordert das Vorliegen einer Normalverteilung, jedoch nicht die Gleichheit der Stichprobenvarianzen in den einzelnen Gruppen. Dieser Test kam also zur Anwendung, wenn mit Hilfe des F-Tests festgestellt worden war, daß eine Gleichheit der Varianzen nicht gegeben war.

IV.11.4. Abkürzungen für die statistische Auswertungen

Im Ergebnisteil der Arbeit werden folgende Abkürzungen für die statistischen Auswertungen angewandt :

$\bar{x}$	Mittelwert
S	Standardabweichung
$S_{\bar{x}}$	Mittlerer Fehler des Mittelwerts
n	Anzahl der Werte pro Gruppe
p	Signifikanzwahrscheinlichkeit bei homogenen Varianzen
p^+	Signifikanzwahrscheinlichkeit bei heterogenen Varianzen

IV.11.5. In den Abbildungen verwendete Symbole

signifikant erhöht / erniedrigt gegenüber der Kontrolle

signifikant erhöht / erniedrigt gegenüber der 12 h Gruppe

signifikant erhöht / erniedrigt gegenüber der 48 h Gruppe

(Signifikanzniveau $p \leq 0.05$)

V. ERGEBNISSE

V.1. Übersicht über 30 Verbrennungstote aus den Jahren 1966-1975

Inzidenz des Hirnödems bzw.des erhöhten Hirndrucks im Zusammenhang mit Alter,Geschlecht,Schwere und Lokalisation der Verbrennung,zusätzlichen Verletzungen und der Überlebensdauer bei 30 Verbrennungstoten aus den Jahren 1966 - 1975 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

Alter (Jahre)	Geschlecht	% Körperoberfläche (x.Grades)	Gesichtsbeteilig.	Thoraxbeteilig.	Anogenitalbeteilig.	Zusätzl. verletzt	Überlebte Tage	Hirnödem bzw.erhöhter Hirndruck
64	♂	80(1+2)	+	+	+	-	5	+
26	♂	75(1-3)	-	+	+	-	120	+++
19	♂	50(2+3)	+	+	-	-	5	++
3	♂	60(2+3)	-	+	-	-	34	+
80	♂	20(2+3)	-	-	+	-	20	+
27	♂	40(2+3)	+	+	-	-	180	++
2	♂	90(2)	+	+	+	-	14	+++
25	♂	15(2)	-	-	-	+	3	-
51	♂	55(2+3)	+	+	-	-	4	+
76	♂	30(2+3)	-	+	+	-	3	+
66	♂	60(2+3)	+	+	-	-	7	-
10	♂	20(3)	+	+	-	+	12	-
20	♂	20(3)	+	+	-	+	1	+
27	♂	70(2+3)	+	+	-	-	10	+++
22	♂	40(2+3)	+	+	+	-	101	++
20	♂	75(2+3)	+	+	-	-	7	-
43	♂	25(2+3)	+	+	+	-	40	-
43	♂	15(2+3)	-	-	-	+	9	++
37	♂	80(2)	+	+	+	-	3	+
59	♂	80(1-3)	-	+	+	-	1	+++
59	♂	60(2+3)	+	+	-	-	1	+++
70	♂	10(2+3)	+	-	-	-	15	-
17	♂	50(1-3)	-	-	-	+	13	+
21	♂	30(2+3)	+	+	-	-	17	+
31	♂	35(2)	+	+	-	-	4	+
16	♂	40(2+3)	-	+	-	-	12	++
6	♂	80(3)	+	+	-	-	2	+++
69	♂	30(3)	-	-	+	-	28	+
74	♂	40(2+3)	-	+	-	-	4	+
28	♂	65(2+3)	+	+	+	-	31	+

Zusätzliche pathologische Sektionsbefunde von 30 Verbrennungstoten aus den Jahren 1966 - 1975

Zeichen des ANV (Niere)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nierenstauung	+				+	+															+	+								+
Hypophysennekrose																							+							+
Nebennierenmarksnekrose		+																												
NNR-Entspeicherung	+				+				+												+		+	+	+	+	+	+	+	+
Erosion d.Intestinaltrakts	+		+			+	+	+																						
Pankreatitis																														
spodogene Auflockerung(Milz)																														
infektiöse Milzschwellung		+																												
Stauungsmilz	+				+	+	+	+																						
zentroacinäre Leberepi.verf.			+						+																					
diffuse Leberepithelverfett.					+	+	+	+																						
Stauungsleber	+				+	+	+	+																						
Myocarditis																														
Dilatation li.Kammer(Herz)	+	+				+	+	+																						
Dilatation re.Kammer(Herz)	+				+	+	+	+																						
Pleuraerguß	+	+				+																								
Lungenödem	+	+	+	+	+	+	+	+																						
Pulmonalart.embolie				+																										
Fettembolie d.Lungen		+					+																							
Pneumonie	+		+	+	+	+		+	+																					
Bronchitis		+																												
Alter (Jahre)	64	26	19	3	80	27	2	25	51	76	66	10	20	27	22	20	43	43	37	59	59	70	17	21	31	16	6	69	74	28

V.2. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse

V.2.1. Gehalt von ATP im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [µmol/g]

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
0.751	1.104	0.906	0.854
1.234	1.078	1.018	0.992
1.268	0.949	1.208	1.043
0.845	0.845	0.811	0.897
0.970	0.845	0.897	1.122
0.820	1.329	1.061	1.035
1.122	0.837	0.811	0.794
0.923	1.579	1.027	0.845
1.035	1.484	1.087	1.199
0.923	1.447	1.209	1.078
0.889	1.458	0.932	1.277
0.966	1.518	1.216	1.139
1.122	0.975	0.914	0.776
0.923	1.070	1.674	0.975
1.035	1.113	1.622	0.837
0.923	0.996	1.113	
0.889	1.268	1.725	
0.966	1.613	1.639	
0.768	1.329	1.165	
0.923	1.497	1.622	
	1.251	1.388	
	1.354		
	1.605		
$\bar{x}$ 0.965	$\bar{x}$ 1.241	$\bar{x}$ 1.193	$\bar{x}$ 0.991
S 0.138	S 0.260	S 0.302	S 0.155
$S_{\bar{x}}$ 0.14	$S_{\bar{x}}$ 0.05	$S_{\bar{x}}$ 0.07	$S_{\bar{x}}$ 0.04
n 20	n 23	n 21	n 15

V.2.2. Gehalt von Glucose im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [µmol/g]

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
2.305	1.460	1.185	1.499
2.450	1.460	1.666	2.352
2.340	2.303	2.215	2.313
1.960	1.725	1.617	1.441
1.430	1.911	1.754	2.705
2.335	1.911	1.695	2.136
2.205	1.901	1.715	1.313
1.470	2.156	2.035	1.911
1.860	1.274	1.488	2.499
1.490	2.558	2.400	1.519
1.665	1.507	1.824	1.960
2.305	2.160	1.539	2.107
1.470	1.490	1.470	2.058
1.754	1.960	2.009	2.695
1.990	1.519	1.352	1.450
1.616	1.617	1.686	1.862
2.303	2.107		2.029
1.725			1.382
2.117			
1.450			
2.117			
2.009			
1.862			
$\bar{x}$ 1.923	1.825	1.728	1.957
S 0.339	0.357	0.315	0.450
$S_{\bar{x}}$ 0.07	0.09	0.08	0.11
n 23	17	16	18

V.2.3. Gehalt von Glucose-6-phosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [nmol/g]

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
64.51	53.76	80.64	53.76
83.33	56.45	53.76	40.32
77.95	45.70	67.00	53.76
48.38	56.45	80.64	57.00
64.51	56.45	53.76	56.45
40.32	74.59	53.76	53.76
53.76	66.60	53.76	48.38
45.69	69.26	56.45	75.26
48.38	74.59	56.45	83.33
64.51	74.59	53.76	42.63
53.76	74.59	80.64	69.89
72.57	72.57	75.26	59.14
75.26	69.88	69.88	77.95
53.76	51.07	67.20	61.82
91.36	75.26	69.88	69.88
77.95	53.76	64.51	75.26
61.82	75.26		59.14
59.14	77.95		67.20
56.49	86.02		
56.49	80.64		
34.94	83.33		
56.45	75.26		
48.38			
43.01			
$\bar{x}$ 59.69	68.54	64.85	61.38
S 14.29	11.55	10.57	12.14
$S_{\bar{x}}$ 2.9	2.5	2.6	2.9
n 24	22	16	18

V.2.4. Gehalt von Fructose-6-phosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [nmol/g]

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
18.65	21.31	15.98	31.97
31.97	21.31	21.31	29.30
15.98	15.98	26.64	26.64
26.64	15.98	18.65	21.31
18.64	24.19	18.65	26.64
18.64	16.13	18.65	10.66
26.64	16.13	21.31	10.66
15.98	10.75	23.98	26.64
21.31	10.75	21.31	31.97
15.98	16.13	10.66	13.32
15.98	15.95	10.66	13.32
23.98	21.31	29.83	13.32
26.64	23.98	21.70	13.32
15.98	18.65	16.27	13.32
23.98	23.98	18.98	13.32
18.68	29.30	24.41	13.32
21.31	23.98	18.98	
	15.98		
	13.32		
	15.98		
	15.98		
$\bar{x}$ 21.00	18.40	19.78	19.31
S 4.89	4.82	4.96	8.11
$S_{\bar{x}}$ 1.2	1.1	1.2	2.0
n 17	21	17	16

V.2.5. Feuchtigkeitsgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [%]

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
	75.5855	77.4801	76.2337	76.0120
	75.5819	77.9220	74.9284	76.3929
	75.9835	77.7932	76.3945	76.6610
	75.9171	77.1237	76.3874	76.5769
	76.5235	77.4961	75.7092	76.3018
	76.1787	77.3377	76.2947	76.7666
	76.3099	77.6318	76.7726	76.6110
	76.3869	77.7967	76.2451	76.4633
$\bar{x}$	76.058	77.573	76.121	76.473
S	0.354	0.266	0.563	0.239
$S\bar{x}$	0.125	0.094	0.199	0.085
n	8	8	8	8

V.2.6. Natriumgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : [mval/kg Trockengewicht]

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
	2305	2408	2924	2508
	2410	2899	3171	2992
	3015	2977	2828	3537
	2552	2270	2627	2671
	2830	3594	2932	2824
	2971	2185	2185	2626
	2671	2539	2850	2617
	2653	3227	2353	2646
$\bar{x}$	2678	2762	2848	2803
S	254	497	260	332
$S\bar{x}$	90	176	92	117
n	8	8	8	8

V.3. Beschreibung der Ergebnisse

V.3.1. Beobachtungen aus der Klinik

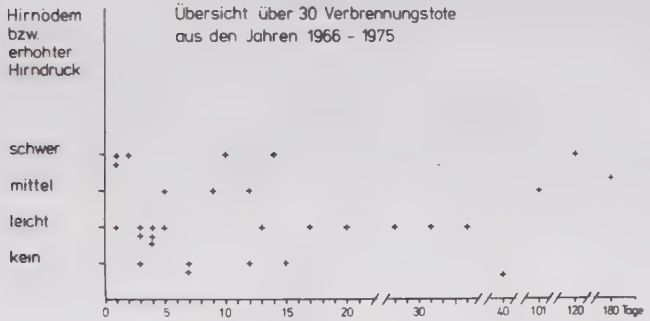

Abbildung 2 : Schwere des Hirnbefundes bei der Sektion von 30 Verbrennungstoten in Zusammenhang mit der Überlebensdauer.

V.3.2. Letalität der Versuchstiere

Zwölf Stunden nach der Verbrennung waren alle Versuchstiere noch am Leben.Von 97 Tieren,die der 48 Stunden Gruppe zugeordnet waren, starben 22,also 22.7 % vor Versuchsende.
Von 170 Ratten,deren Gehirn nach 14 Tagen entnommen werden sollte, starben 105,also 61.75 % vor Ablauf der zwei Wochen.

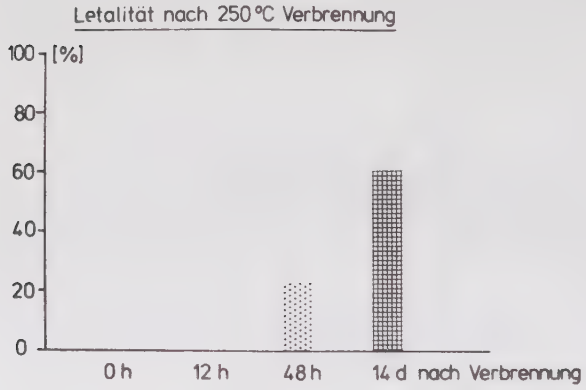

Abbildung 3 : Letalität von Ratten nach einer Verbrennung mit 250 °C.

V.3.3. Verhalten des Körpergewichts von Ratten nach experimenteller Verbrennung

Das durchschnittliche Gewicht aller Versuchstiere betrug vor Versuchsbeginn 302 g.
Die Ratten der Kontrollgruppe wogen ebenfalls durchschnittlich 302 g.
Die Ratten der Zwölf Stunden Gruppe nahmen durchschnittlich von 299 auf 287 g ab,was einer Gewichtsabnahme von vier Prozent entspricht.
Die Ratten der 48 Stunden Gruppe verloren ungefähr 8.5 % an Gewicht, von 310 auf 287 g.
Die Ratten der 14 Tage Gruppe hatten durchschnittlich von 317 auf 280 g abgenommen,was einem Gewichtsverlust von 11.4 % entspricht.

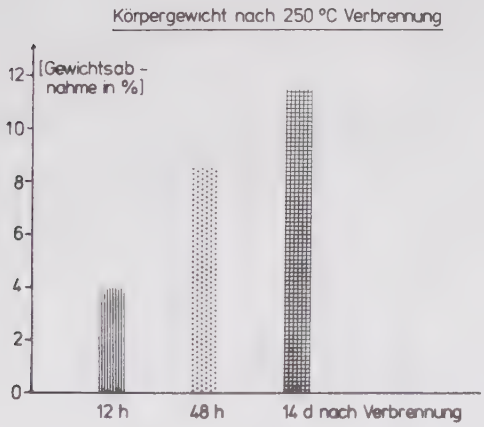

Abbildung 4 : Verhalten des Körpergewichts von Ratten nach einer Verbrennung mit 250 °C.

V.3.4. Verhalten der ATP-Konzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Die ATP-Konzentration des Gehirns erreicht ihr Maximum zwölf Stunden nach dem Trauma, ist nach 48 h jedoch noch immer gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

14 Tage nach der Verbrennung ist die ATP-Konzentration wieder auf dem Niveau der Kontrollgruppe und wie diese gegenüber der 12 h und 48 h Gruppe eindeutig erniedrigt.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	0.965	1.241	1.193	0.991
$S\bar{x}$	0.14	0.05	0.07	0.04

Kontrolle / 12 h $p^+ < 0.01$
Kontrolle / 48 h $p^+ < 0.01$
12 h / 14 d $p^+ < 0.01$
48 h / 14 d $p^+ < 0.01$

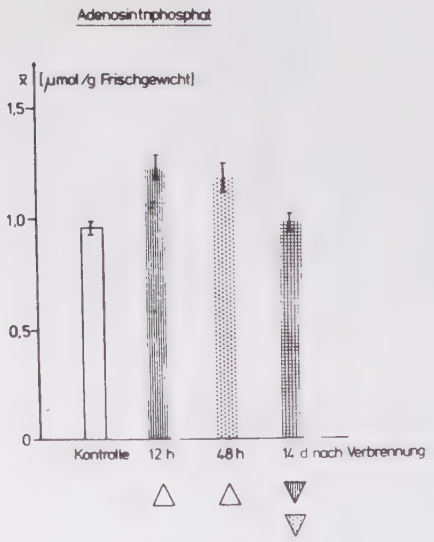

Abbildung 5 : Verhalten der Konzentration von ATP im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C.
(Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

V.3.5. Verhalten der Glucosekonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Es zeigt sich nach 12 h und 48 h ein Abfall der Glucosekonzentration, der jedoch nur nach 48 h statistisch gesichert ist ($p^+ < 0.05$). Die Glucosekonzentration nach 14 Tagen ist verglichen mit der der 12 h Gruppe leicht, mit der der 48 h Gruppe signifikant ($p^+ = 0.05$) erhöht und erreicht das Niveau der Kontrollgruppe.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	1.923	1.825	1.728	1.957
$S\bar{x}$	0.07	0.09	0.08	0.11

Kontrolle / 48 h $p^+ < 0.05$
48 h / 14 d $p^+ = 0.05$

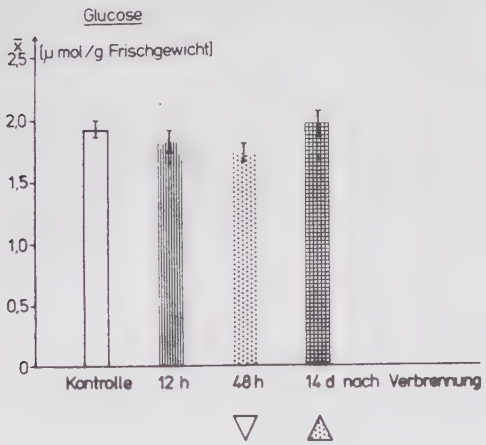

Abbildung 6 : Verhalten der Konzentration von Glucose im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C.
(Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

V.3.6. Verhalten der Konzentration von Glucose-6-phosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Nach 12 h zeigt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Glucose-6-phosphatkonzentration ($p<0.03$) verglichen mit der Kontrollgruppe.

Nach 48 h zeigt der Gehalt an Glucose-6-phosphat eine absteigende Tendenz,ist jedoch noch immer leicht gegenüber der Kontrolle erhöht.

14 Tage nach der Verbrennung ist die Glucose-6-phosphatkonzentration auf das Niveau der Kontrollgruppe zurückgefallen. Signifikant ist die Abnahme verglichen mit der 12 h Gruppe. ($p^{+}<0.05$)

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	59.69	68.54	64.85	61.38
$S\bar{x}$	2.9	2.5	2.6	2.9

Kontrolle / 12 h $p<0.03$
12 h / 14 d $p^{+}<0.05$

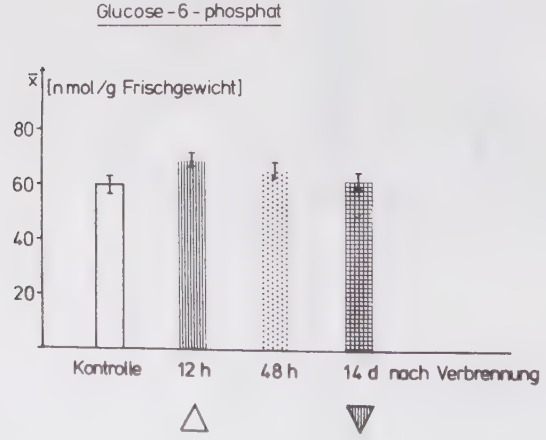

Abbildung 7 : Verhalten der Konzentration von Glucose-6-phosphat im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

V.3.7. Verhalten der Konzentration von Fructose-6-phosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Die Konzentration von Fructose-6-phosphat scheint nach 12 h im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erniedrigt, nach 48 h und 14 Tagen wieder normalisiert zu sein. Allerdings konnte statistisch kein Unterschied gesichert werden.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	21.00	18.40	19.78	19.31
$S\bar{x}$	1.2	1.1	1.2	2.0

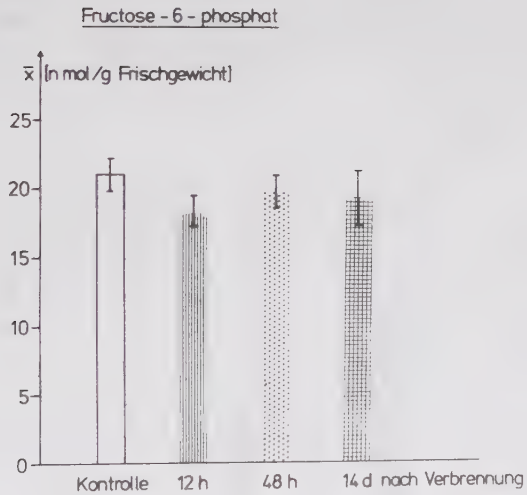

Abbildung 8 : Verhalten der Konzentration von Fructose-6-phosphat im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

V.3.8. Feuchtigkeitsgehalt des Rattenhirns nach experimenteller Verbrennung

Der Feuchtigkeitsgehalt ist nach 12 h im Vergleich zur Kontrolle um mehr als 1.5 % erhöht ($p < 0.001$).
Nach 48 h fällt er dann auf einen gegenüber der Kontrollgruppe nur gering erhöhten Wert ab.
Nach 14 Tagen ist der Feuchtigkeitsgehalt verglichen mit der Kontrolle signifikant ($p < 0.02$) erhöht, verglichen mit dem 12 h - Wert jedoch signifikant ($p < 0.001$) erniedrigt.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	76.058	77.573	76.121	76.473
$S\bar{x}$	0.125	0.094	0.199	0.085

Kontrolle / 12 h $p < 0.001$
Kontrolle / 14 d $p < 0.02$
12 h / 48 h $p^{+} < 0.01$
12 h / 14 d $p < 0.001$

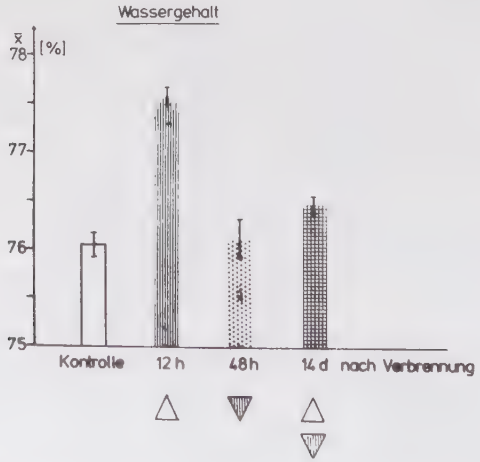

Abbildung 9 : Verhalten des Feuchtigkeitsgehalts im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C.
(Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

V.3.9. Verhalten der Natriumkonzentration des Rattenhirns nach experimenteller Verbrennung

Es zeigt sich ein Anstieg der Natriumkonzentration im Gehirn nach 12 h und nach 48 h.
Die Konzentration nach 14 Tagen liegt zwischen den Werten der 48 h und der 12 h Gruppe.
Diese Unterschiede konnten allerdings statistisch nicht gesichert werden.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	2678	2762	2848	2803
$S\bar{x}$	90	176	92	117

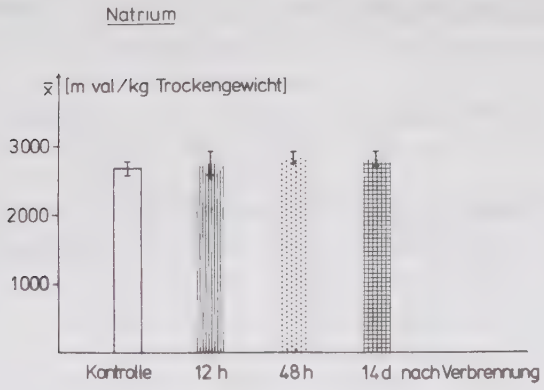

Abbildung 10: Verhalten der Natriumkonzentration im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250 °C.
(Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

VI.1. Übersicht über 30 Verbrennungstote aus den Jahren 1966-1975

Wie bereits einleitend erwähnt,liegen aus der Klinik seit dem Jahre 1928 Beobachtungen vor, daß nicht selten ein Hirnödem im akuten Verbrennungsschock auftritt und auch die unmittelbare Todesursache sein kann.
Die von mir mit Hilfe der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführte Untersuchung der Sektionsprotokolle von 30 gestorbenen Verbrennungsverletzten (s. V.1.) ergab nur bei sechs dieser 30 Patienten einen unauffälligen Hirnbefund ,während bei den anderen 24 Verstorbenen zumindest Zeichen des erhöhten Hirndrucks - mit einer Bandbreite bis zum schweren akuten Hirnödem - vorhanden waren.
Das schwere Hirnödem war in einzelnen Fällen der einzige pathologische Befund und muß somit auch als eventuelle Todesursache nach ausgedehnten Verbrennungen angesehen werden.

VI.2. Diskussion der experimentellen Ergebnisse

Die Aufgabe dieser Untersuchung besteht darin,die Auswirkungen des nach einer Verbrennung von 250 ^{o}C entstehenden Schocks auf den Energiestoffwechsel des Gehirns im Tierversuch zu überprüfen. Nach dem Literaturstudium wurde festgestellt,daß eine vergleichbare Untersuchung bisher noch nicht durchgeführt wurde.

VI.2.1. Letalität und Gewicht

Zuerst sollen die an den Tieren gemachten Beobachtungen diskutiert werden,die bei der Bewertung der weiteren Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden dürfen.
Die ungefähr 20 % Verbrennung von Ratten mit einem 250 ^{o}C heißen Kupferstempel ist ein schweres Trauma, an dem 22.7 % der Versuchstiere zwischen der 12. und der 48. Stunde starben.Mit demselben Verbrennungsmodell hatte Domres (1976) eine Letalität von 61 % vor der 72. Stunde,die der Letalität der vorliegenden Arbeit

in Höhe von 61.75 % nach 14 Tagen entspricht. Domres (1976) stellte darüberhinaus noch fest,daß 72 % der verstorbenen Tiere zwischen der 46. und 50. Stunde ad exitum kamen.Auch dies stimmt mit der von uns bemerkten größten Sterblichkeit zwischen 48 und 72 Stunden überein. Außerdem konnte man davon ausgehen, daß diejenigen Tiere,die nach vier Tagen noch am Leben waren, bis auf wenige Ausnahmen das Versuchsende von 14 Tagen erlebten. Interessant erscheint mir in diesem Zusammenhang noch das Ergebnis von Domres (1976),nach dem die sofortige Excision der verbrannten Haut eine Senkung der Letalität vor der 72. Stunde auf 28.6 % bewirkte.Es liegen aber keine Angaben über eine eventuelle Änderung der Letalität nach sieben oder vierzehn Tagen vor.
In unseren Versuchen wurden bei der Bestimmung der Metabolitkonzentrationen der 12 h Gruppe sowohl die Gehirne der Tiere berücksichtigt,die das Trauma überlebt hätten,als auch der Tiere, für die das Trauma im weiteren Verlauf tötlich gewesen wäre. Da 22.7 % der verbrannten Tiere 48 Stunden nicht erlebten,und für die Gehirnentnahme nur Tiere verwendet wurden,die objektiv noch lebten,bedeutet dies für die 48 h Gruppe einerseits bereits eine positive Auslese der überlebenden Tiere,andererseits wurden aber auch Gehirne der Tiere berücksichtigt,die kurze Zeit später an den Verbrennungsfolgen gestorben wären.Mit diesen Überlegungen lassen sich die erhöhten Standardabweichungen der 12 h und der 48 h Gruppen erklären.
Bei der Bewertung der 14 Tage Gruppe kann man davon ausgehen,daß diese Gruppe eine positive Selektion der Tiere darstellt,die das Trauma überlebt haben,die Verbrennungskrankheit zumindest weitgehend überstanden haben,was sich ja auch in einer Normalisierung der gemessenen Parameter - abgesehen von Gewicht und Feuchtigkeitsgehalt - niederschlägt.
Die Gewichtsabnahme der verbrannten Tiere ist wohl die Folge verschiedener Mechanismen,von denen der Wasserverlust infolge Verdunstung,die gesteigerte katabole Stoffwechsellage mit hohem Energiebedarf und die infolge des Schocks verminderte Wasser- und Nahrungsaufnahme die Hauptrolle spielen.

VI.2.2. Glucosekonzentration im Gehirn

Die Experimente ergaben,daß die Konzentration des unter normalen Bedingungen wichtigsten Energiespenders des Gehirns,der Glucose, nach 12 Stunden nur leicht,nach 48 Stunden jedoch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt war,während nach 14 Tagen ein imVergleich zur 48 h Gruppe signifikanter Anstieg auf das Niveau der Kontrolle beobachtet werden konnte.
Wie schon in III.2.4. beschrieben,steht der Glucosegehalt des Gehirns in direktem Zusammenhang mit der Blutglucosekonzentration. Für diese fand Domres (1976) einen zweiphasigen Verlauf : einen hyperglykämischen Anstieg nach 12 Stunden,nach 36 Stunden bereits einen signifikanten Abfall unter den Ausgangswert.
So wäre also auch bei der vorliegenden Untersuchung ein Anstieg des Glucosegehaltes nach 12 Stunden zu erwarten gewesen.Allerdings konnte auch van de Loo (1976) mit dem von Domres in Tübingen eingeführtem Verbrennungsmodell eine dem Blutzuckerverlauf parallele Konzentrationsänderung bei Ratten nur in der Niere bestätigen.In den Organen Herz,Leber und Skelettmuskulatur waren die Glucosegehalte bereits nach 12 Stunden unter die Werte der Kontrollgruppe gefallen.Van de Loo führt diese Erscheinung auf eine herabgesetzte Durchblutung und / oder Insulinmangel bzw. Insulinresistenz zurück.
Der in unseren Untersuchungen beobachtete Abfall der Glucosekonzentration im Gehirn nach 48 h ist nach den Ergebnissen von Domres (1976) (siehe oben) zu erwarten und durch die Erschöpfung der Glykogenreserven des Körpers ausreichend zu erklären.
Erwähnenswert erscheint mir auch die Arbeit von Shepot'ko (1975), der der Zufuhr von Insulin und Glucose einen positiven Einfluß auf die Wiederherstellung der bioelektrischen Aktivität der Gehirnrinde nach einer Verbrühung mit kochendem Wasser zuschreibt.Glucose fördert seiner Meinung nach die Wiederherstellung der Funktion des Nervensystems.
Wie aber läßt sich die von mir gemessene abfallende Tendenz der Glucosekonzentration des Gehirns nach 12 Stunden bei einer gleichzeitig bestehenden Hyperglykämie erklären ?

Ursächlich könnten an der initialen Vermehrung der Glucosekonzentration mehrere Faktoren beteiligt sein :

- Der Metabolismus der Glucose im Gehirn ist im Verbrennungsschock gesteigert.
- Die Blutversorgung des Gehirns ist im Verbrennungsschock herabgesetzt.
- Der Übertritt von Glucose aus dem Blut ins Gehirn ist 12 Stunden nach der Verbrennung gestört.

VI.2.3. Konzentration von Glucose-6-phosphat und von Fructose-6-phosphat im Gehirn

Um die oben gestellten Fragen teilweise beantworten zu können, wenden wir uns den Metaboliten Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat zu.

Während der Glucosegehalt nach 12 Stunden erniedrigt war, war der von Glucose-6-phosphat signifikant erhöht und der von Fructose-6-phosphat nur ganz gering erniedrigt.

Nach 48 Stunden und nach 14 Tagen waren die Metabolitkonzentrationen dieser beiden Substanzen gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr signifikant verändert.

Überraschend ist also der Anstieg von Glucose-6-phosphat bei gleichzeitig sinkender Glucosekonzentration 12 Stunden nach der Verbrennung. Allerdings sollte nicht übersehen werden, daß das beim Abbau des Hirnglykogens zur Utilisation in der Glykolyse entstehende Glucose-6-phosphat zu einer Vermehrung eben dieser Substanz führen könnte. Tatsächlich beobachteten Navasardian u. Mitarb. (1975) im Tierversuch eine Abnahme des Glykogengehaltes im Gehirn 24 Stunden nach einer Verbrennung.

Eine weitere Erklärung für den Glucose-6-phosphat - Anstieg ist die Hemmung der Phosphofructokinase-Aktivität im Gehirn 12 Stunden nach der Verbrennung. Für diese Hemmung spricht auch noch der von Maucher (unveröffentlicht) angegebene signifikante Abfall des Fructose-1.6.-diphosphats nach 12 Stunden im Vergleich zur Kontrolle.

Ähnliche Ergebnisse fanden Schindler et al. (1976) im Gehirn von Katzen, die sie Luft mit einem CO_2-Anteil von 40 % inhalieren ließen.

Die Hemmung der Phosphofructokinase-Aktivität führten diese Autoren allerdings auf die strenge pH-Abhängigkeit des Enzyms zurück,denn das arterielle pH fiel aufgrund der Hypercapnie bis auf 6.51 .
Der von Domres (1976) 12 Stunden nach der Verbrennung beobachtete Anstieg des pHs auf 7.43 gegenüber 7.33 der Kontrolle erscheint jedoch zu gering,um ihn für die Aktivitätshemmung verantwortlich machen zu können.Ursache dürfte eher der nach 12 Stunden beobachtete Anstieg des ATP-Gehalts zu sein (s.III.2.5.).
Zusätzlich scheint 12 Stunden nach der Verbrennung auch noch - als Folge des Anstiegs von Glucose-6-phosphat - eine Hemmung der Hexokinase-Aktivität vorzuliegen.
Dieser Befund steht allerdings im Gegensatz zu der von Kovách et al.(1957) gefundenen Erhöhung der Hexokinase-Aktivität im Gehirn während des traumatischen Schocks.
Auf eine weitere Stoffwechselstörung des Gehirns 12 Stunden nach der Verbrennung weist der von Maucher (unveröffentlicht) gefundene Pyruvatanstieg hin,der Folge einer Hemmung des Citratzyklus sein könnte.
Der von ihm beobachtete Abfall der Lactat-Konzentration des Gehirns zu demselben Zeitpunkt deutet auf eine vermehrte Abgabe ins Blut zur Gluconeogenese hin.
Zusammenfassend kann also festgestellt werden,daß der Glucoseabbau im Gehirn 12 Stunden nach der Verbrennung im Vergleich zur Kontrollgruppe erheblich gestört ist.
Nach 48 Stunden und nach 14 Tagen scheint der Abbau der Glucose im Gehirn nicht mehr gestört zu sein.

VI.2.4. ATP - Konzentration im Gehirn

Nun zu der Frage,ob der Verbrennungsschock eine verminderte Blutversorgung des Gehirns bewirkt.
Domres (1976) beobachtete bei Ratten 12 Stunden nach der Verbrennung einen signifikanten Anstieg des $p\,O_2$ und einen Abfall des $p\,CO_2$ sowie eine Zunahme des pH. Er sieht einerseits in einer schmerzbedingten Hyperventilation die Ursache dieser respiratorischen Alkalose,zum anderen bleibt das $p\,O_2$ hoch,da die im Schock von der Zirkulation ausgeschlossenen Organe dem Blut nicht den Sauerstoff

entziehen können.Auch Shepot'ko (1975) beobachtete eine Hyperventilation als Reaktion des Organismus auf die Verbrennung.
Eine große Rolle bei der Blutversorgung der Organe spielt natürlich auch der arterielle Blutdruck.Diesbezügliche Untersuchungen von Len'kova (1974) zeigten,daß dieser nach einem Verbrennungstrauma erst praeterminal abfällt.Außerdem beschreibt sie einen Abfall sowohl des Herzminutenvolumens als auch des Sauerstoffverbrauchs. Sie bewertet den erniedrigten Sauerstoffverbrauch als Folge des verminderten Herzminutenvolumens und dieses wiederum als Folge eines verringerten venösen Rückstroms bei cardialer Insuffizienz.
Auch Sidorkina et al. (1974) berichteten über eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs in vielen Geweben nach einer Verbrennung.
Als einzige Ausnahme führten sie das Hirngewebe an,das mit Blut und mit Sauerstoff gut versorgt sei infolge der Kreislaufzentralisation.
Kovalenko et al.(1966) beschreiben ebenfalls eine gute Funktion der Regulationsmechanismen zur Versorgung des Gehirns.
Ein direkter Nachweis der Durchblutungsverhältnisse nach Verbrennungen gelang Sologub u.Mitarb.(1976) mit Xe^{133}. Sie beobachteten bei Verbrennungsverletzten zwei bis sechs Stunden nach dem Trauma einen scharfen Abfall der Durchblutung in Haut,Muskulatur und der Leber.Im Gegensatz zu diesen Organen nahm die Durchblutung des Gehirns ein bis drei Stunden nach dem Trauma zu und fiel bei letalem Ausgang erst praeterminal steil ab.
Wie schon in III.2.6. beschrieben,benötigen die Mitochondrien zur Atmungskettenphosphorylierung Sauerstoff.Bei einem Sauerstoffmangel kann also ein hoher ATP-Spiegel nicht mehr aufrechterhalten werden.
Deshalb deuten die in dieser Untersuchung erhöhten ATP-Konzentrationen des Gehirns nach 12 und 48 Stunden auf eine genügende Sauerstoffversorgung hin.
Allerdings fanden Schindler et al. (1976) im Gehirn von Katzen,bei denen sie eine Hypercapnie erzeugt hatten,auch eine Zunahme des ATP-Gehaltes.

Dieser Befund erschwert die Bewertung der Stoffwechselsituation des Gehirns nach Verbrennungen.
Nach 12 Stunden ist der energieliefernde Abbau von Glucose im Vergleich zur Kontrollgruppe erheblich gestört. Trotzdem ist eine erhöhte Energiereserve in Form von ATP vorhanden.
Auch Navasardian et al. (1975) stellten nach Verbrühungen mit kochendem Wasser einen erhöhten ATP-Gehalt des Gehirns fest, der nach fünf Tagen wieder auf das Niveau der Kontrollgruppe zurückfiel. Ihrer Erklärung, daß der Abbau von Glykogen mit anschließender Oxidation und Phosphorylierung diesen hohen ATP-Spiegel ermöglicht, kann nach Betrachten meiner Ergebnisse nicht zugestimmt werden.
Für die Bewertung der Situation 12 Stunden nach der Verbrennung bieten sich zwei - noch durch weitere Experimente zu erforschende - Erklärungen an :

1. Der ATP-Gehalt des Gehirns ist erhöht, weil weniger Energie verbraucht wird.
2. Bei offenbar vorliegender Glucoseabbaustörung kann das Gehirn in dieser den Organismus bedrohenden Situation Ketonkörper, deren Blutkonzentration zu diesem Zeitpunkt erhöht ist (Domres, 1976), zur Energiegewinnung nutzen und dadurch den hohen ATP-Gehalt ermöglichen.

48 Stunden nach der Verbrennung ist die Stoffwechselsituation des Gehirns eindeutiger:
Glucose ist im Blut (Domres, 1976) und im Gehirn signifikant erniedrigt, der ATP-Spiegel des Gehirns jedoch erhöht.
Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Parameter deuten auf eine Normalisierung des Glucoseabbaus hin. Die Untersuchungsergebnisse von Maucher (unveröffentlicht), vor allem der signifikante Abfall der Pyruvatkonzentration des Gehirns könnten die erhöhte ATP-Konzentration nach 48 h durch eine erhöhte Aktivität der Enzyme des Citratzyklus erklären.
14 Tage nach der Verbrennung scheint der Energiestoffwechsel in den Gehirnen der das schwere Trauma überlebenden Tiere wieder völlig normalisiert zu sein.

Es liegen noch zwei weitere Untersuchungen über den ATP-Gehalt des Gehirns nach Verbrennungen vor :
Sidorkina et al.(1974) propagierten aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen eine Abnahme der Phosphorylierungsfähigkeit und eine verminderte Kopplung von Atmung und Phosphorylierung des Gehirns nach Verbrennungen (s.III.2.6.).
Diese - von Dolecek et al.(1970) auch für die Leber angegebenen - Entkoppelung von Atmung und Phosphorylierung im Gehirn nach Verbrennungen stimmt jedoch mit unseren Ergebnissen nicht überein.
Aufgrund der Beobachtung,daß Tiere mit schneller Erschöpfung nach einer Verbrennung einen niedrigeren ATP - Gehalt im Gehirn hatten als die Tiere mit langsamer Erschöpfung und daß die überlebenden Tiere sogar eine erhöhte ATP-Konzentration des Gehirns zeigten, schloß Davydov (1968),daß die ATP-Abnahme nicht nur die Schwere der Verbrennungskrankheit reflektiert,sondern sie offensichtlich bestimmt.Diese Feststellung steht im Gegensatz zu der anderer Autoren (Kovalenko et al.,1966;Len'kova,1974;Sidorkina et al.,1974 ; Sologub u.Mitarb.,1976;Navasardian et al.,1975),die eine gute oder sogar gesteigerte Blutversorgung des Gehirns nach thermischem Trauma beobachteten.

VI.2.5. Feuchtigkeits - und Natriumgehalt im Gehirn

Da der Körper Natrium in die Wunde verliert,ist eine Abnahme des Natriumgehaltes zumindest im Serum zu erwarten.Nach Angaben von Day et al.(1972) fällt jedoch nach einer Verbrennung das Natrium im Serum nicht signifikant,solange keine Flüssigkeit zugeführt wird. Day et al. konnten aber schon zehn Minuten nach einer Verbrennung einen Anstieg des Natriumgehaltes des Gehirns um 10 %,nach einer Stunde berits um 20 % im Vergleich zur Kontrolle beobachten.
Eine signifikante Veränderung des Wassergehalts bemerkten sie innerhalb der ersten posttraumatischen Stunde nicht.
Bei meinen Untersuchungen konnte keine signifikante Veränderung des Natriumgehaltes des Gehirns gefunden werden. Allerdings wurde ein Anstieg des Wassergehalts um mehr als 1.5 % ,was nach der Formel von van Harreveld et al. (1966) (s.IV.4.) einer

Volumenzunahme von 6.3 % entspricht,statistisch signifikant gesichert. Zum selben Zeitpunkt bemerkte Maucher (unveröffentlicht) einen signifikanten Abfall der Kalium-Konzentration im Gehirn. Es scheint also eine vermehrte Abgabe von Kalium ins Blut vorzuliegen.
Nach 48 Stunden und nach 14 Tagen war der Feuchtigkeitsgehalt eindeutig gegenüber dem höchsten Wert nach 12 Stunden erniedrigt .Kein statistischer Unterschied lag zwischen dem 48 Stunden- und dem 14 Tagewert.Letzterer war jedoch signifikant höher als der der Kontrolle.
Da nach 12 Stunden ein vermehrter Gehalt an energiereichem Phosphat im Gehirn gefunden wurde ,ist der erhöhte Wassergehalt zu diesem Zeitpunkt wohl nicht auf ein Versagen der Natriumpumpe als Folge eines Energiemangels zurückzuführen ,denn Reulen (1970)beobachtete den Natrium- und Wassereinstrom nach Hypoxie erst bei einem längerdauernden Absinkens des ATP-Gehalts im Gehirn auf 80 % des Normalwertes.
Andererseits darf nicht übersehen werden,daß möglicherweise eine Diskrepanz zwischen dem hohen energetischen Niveau des Gehirns und einem gleichzeitigen funktionellen Defizit bestehen könnte. Eine Insuffizienz der Natriumpumpe infolge einer Störung des ATP-Abbaus würde sowohl den erhöhten ATP-Gehalt als auch den vermehrten Wassereinstrom ins Gewebe nach 12 Stunden erklären. Vorstellbar wäre es dann auch,daß 48 Stunden nach der Verbrennung diese Abbaustörung behoben ist,und der Wasserhaushalt wieder normalisiert ist. Ein Beweis für diese ATP-Abbaustörung konnte bis jetzt allerdings für andere Schockarten auch noch nicht erbracht werden,so daß diese Bemerkungen zur Zeit noch spekulativer Natur sind.
Auch van Caneghem et al.(1973) untersuchten den Wassergehalt des Gehirns,allerdings nach Verbrühungen mit 60 ^{0}C heißem Wasser.Wenngleich eine solche Verbrühung mit einer 250 ^{0}C-Verbrennung nur mit Einschränkung verglichen werden darf,so erscheinen ihre Ergebnisse erwähnenswert : Nach sechs Stunden fanden sie einen signifikanten Abfall,nach 12 und nach 24 Stunden war der Wassergehalt etwas größer als der Kontrollwert,um nach 48 Stunden wieder auf dessen Niveau

herabzufallen.Diese Ergebnisse zeigen,daß der Wasserhaushalt des Gehirns schon nach einem im Vergleich zur schweren Verbrennung leichten Trauma gestört ist.

Wie kann man den hoch signifikanten Anstieg des Feuchtigkeitsgehaltes 12 Stunden nach der Verbrennung erklären ?

Bei dieser Ödembildung könnte auch das nach der Verbrennung freiwerdende Histamin mitwirken.Fazekas et al.(1973) konnten nachweisen,daß nach einer Verbrennung dritten Grades von 20 % der Körperoberfläche der Gesamthistamingehalt des Rattenhirns nach 12 Stunden um 300 %, nach 24 Stunden um 180 % und nach 48 Stunden um 295 % erhöht ist.Der Histamingehalt erreicht erst nach fünf Tagen mit einem Anstieg um 630 % im Vergleich zur Kontrolle sein Maximum.Die Autoren schlossen aus diesen Untersuchungen,daß der erhöhte Histamingehalt des Gehirns in der Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit mit eine Rolle spielt.

Der in der vorliegenden Arbeit gemessene Abfall des Wassergehaltes nach 48 Stunden auf das Niveau der Kontrolle läßt sich allein aus den Werten von Fazekas et al.,die auf einer dem unseren Verbrennungsmodell gut vergleichbaren Versuchsanordnung beruhen,allerdings nicht erklären.

Die Beteiligung von Histamin an der Entstehung des Hirnödems nach Verbrennungen sollte ex juvantibus durch Gabe von die Histaminbildung blockierenden Substanzen vor der Verbrennung in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden.

Auch Basch et al.(1970)beobachteten am ersten Tag nach einer Verbrennung eine erhöhte Permeabilität der Gehirnkapillaren.

Das spezifische Verbrennungstoxin,das von Schoenenberger et al.(1974) als toxischer Lipid-Protein-Komplex charakterisiert wurde,ein Polymerisationsprodukt einer in normaler Haut vorhandener Vorstufe,soll eine Membranschädigung verursachen.

Oder ist die vermehrte Wassereinlagerung auf die Wirkung von,wie von einer Tübinger Arbeitsgruppe um Koslowski nachgewiesen werden konnte, anderen bei der Verbrennung entstehenden Substanzen wie z.B.Alkanale oder aromatische bzw.quasiaromatische Verbindungen (Koslowski et al., 1977) zurückzuführen ?

Der ungefähr auf den Wert der Kontrollgruppe zurückgefallene Wassergehalt nach 48 Stunden ist wahrscheinlich durch die bei den Ratten

bereits nach 24 Stunden einsetzende Rückresorption des Ödems und die beginnende Diurese (Domres, 1976) zu erklären. Eventuell wird dem Gehirn als erstem Organ bei der einsetzenden Rückresorption das vermehrt eingelagerte Wasser wieder entzogen. So bemerkten Reulen et al. (1970) nach einer Hämmorhagie eine Abnahme des Natrium- und Wassergehalts des Gehirns, was sie auf den nach einer Hämmorhagie bekannten Einstrom von transkapillärer Flüssigkeit und Elektrolyten in die Blutbahn zur Kompensation der verlorenen Flüssigkeit zurückführten. Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch zur Abnahme des Wassergehalts nach 48 Stunden im Vergleich zum 12 Stunden Wert beigetragen haben.
Der Wiederanstieg des Feuchtigkeitsgehaltes 14 Tage nach dem Trauma gegenüber dem Kontrollwert deutet daraufhin, daß der Wasserhaushalt des Gehirns oder vielleicht sogar des gesamten Organismus selbst zwei Wochen nach der Verbrennung nicht völlig stabilisiert ist.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß das Gehirn im Gegensatz zu Skelettmuskulatur, Niere und Leber (van de Loo, 1976) im Verbrennungsschock nur in geringem Maße oder gar nicht von einem Sauerstoffmangel bedroht ist. Wie schon für den hämmorhagischen und den Tourniquet-Schock nachgewiesen, ist das Gehirn auch nach einer schweren Verbrennung durch die Autoregulation der Gehirndurchblutung (Reulen et al., 1970) vorzüglich geschützt ist.
Nach der Verbrennung wird sogar eine Erhöhung des energiereichen Phosphats ATP nachgewiesen.
Der Wassergehalt des Rattenhirns ist 12 Stunden nach der Verbrennung um ungefähr 1.5 % erhöht. Dieses Ergebnis unterstützt die klinisch gewonnene Beobachtung, nach der das schwere Hirnödem ein bis zwei Tage nach dem Trauma auftreten und sogar die Todesursache sein kann.
48 Stunden nach der Verbrennung erreicht der Wassergehalt des Gehirns im Tierversuch wieder das Niveau der Kontrollgruppe, ist jedoch nach 14 Tagen im Vergleich zu dieser wieder erhöht. Dieses Verhalten des Wassergehalts des Gehirns im Tierversuch ist als ein Hinweis auf die bei der Untersuchung von Sektionsbefunden festgestellte Ödemgefährdung Schwerverbrannter auch im weiteren Verlauf der

Erkrankung zu werten.
Die Ursache für dieses Verhalten des Wassergehalts ist wahrscheinlich nicht in einer Hypoxie zu suchen,sondern in der generalisierten Permeabilitätsstörung der Gefäße.
Im Zusammenhang mit der Ödemneigung des Gehirns nach Verbrennungen sollte auch die Ödemneigung anderer Organe Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen sein.
Klinisch wird bei der Behandlung Schwerverbrannter eine regelmäßige Spiegelung des Augenhintergrunds helfen,ein entstehendes Hirnödem bzw. den erhöhten Hirndruck frühzeitig erkennen und adäquat therapieren zu können.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurden die Metabolitgehalte von Glucose, Glucose-6-phosphat, Fructose-6-phosphat und Adenosintriphosphat, sowie die Natrium- und Wasserkonzentration im Gehirn von Ratten 12 Stunden, 48 Stunden und 14 Tage nach einer Verbrennung mit 250 °C von ungefähr 20 % der Körperoberfläche gemessen. Die ermittelten Konzentrationen wurden mit den Werten einer unverbrannten Kontrollgruppe und untereinander verglichen.

An Bemerkungen zur Biochemie, zur Stoffwechselsituation des Organismus nach thermischem Trauma schließt sich die Fragestellung dieser Arbeit an :

Läßt sich auch im Tierversuch ein Hirnödem nach Verbrennungen nachweisen und wie verhalten sich die oben genannten Metabolite und die Natriumkonzentration im Gehirn nach einer standardisierten Verbrennung ?

Aus der Literaturübersicht geht hervor, daß zumindest seit 1928 eine Erhöhung des intracraniellen Drucks als Verbrennungsfolge beobachtet wird.

Die Untersuchung wurde an 467 männlichen Ratten vom Stamm Wistar durchgeführt. Die Tiere wurden an Bauch und Rücken mit einem 250 °C heißen Kupferstempel verbrannt. Nach der Gehirnentnahme wurden die Parameter laborchemisch bestimmt und mit Hilfe des F-Tests nach Fisher, des T-Tests nach Gosset sowie des Aspin-Tests statistisch untersucht.

Die Letalität der Ratten betrug 23 % zwischen 12 und 48 Stunden. Nach 14 Tagen war sie auf 62 % angestiegen.

Das Gewicht der Versuchstiere hatte nach 12 Stunden um 4 %, nach 48 Stunden um 8.5 % und nach 14 Tagen um 11.4. % wohl hauptsächlich aufgrund der katabolen Stoffwechsellage abgenommen.

Die Konzentration von Glucose im Gehirn war 12 Stunden nach der Verbrennung leicht, nach 48 Stunden signifikant gegenüber der Kontrollgruppe abgefallen, nach 14 Tagen jedoch wieder auf dem Niveau von Letzterer.

Glicose-6-phosphat war 12 Stunden nach dem Trauma im Gehirn signifikant erhöht. Die nach 48 Stunden und 14 Tagen gemessenen Konzentrationen unterschieden sich nicht eindeutig von den Kontrollwerten.

Fructose-6-phosphat zeigte an den Zeitpunkten der Messungen keine signifikanten Veränderungen.

Die gewonnenen Ergebnisse sprechen also für eine Störung des Glucoseabbaus nach 12 Stunden,denn die Hexokinase- und die Phosphofructokinaseaktivität des Gehirns scheinen gehemmt zu sein.

Nach 48 Stunden sowie nach 14 Tagen bestehen diese Enzymaktivitätshemmungen nicht mehr.

Unklar bleibt die Bewertung der Adenosintriphosphat-Konzentration des Gehirns nach Verbrennungen : Sowohl 12 Stunden als auch 48 Stunden nach dem Trauma war sie erhöht,nach 14 Tagen wieder auf dem Niveau der Kontrolle.

Obwohl nach 12 Stunden eine Störung des Glucoseabbaus zur Energiegewinnung vorliegt,hat das Gehirn zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Energiereserve in Form von ATP.

Zwei Erklärungsmöglichkeiten bieten sich an :

1. Der Energieverbrauch des Gehirns ist zu diesem Zeitpunkt herabgesetzt.
2. Das Gehirn verwendet die gleichzeitig im Blut in erhöhter Konzentration vorhandenen Ketonkörper zur Energiegewinnung.

Diese Frage sollte in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden.

Die Konzentration des Elektrolyts Natrium zeigt an den Zeitpunkten der Messungen keine signifikanten Veränderungen.

Es wurde jedoch ein hochsignifikanter Anstieg des Wassergehalts um mehr als 1.5 % ,was einer Volumenzunahme von 6.3 % entspricht, beobachtet.Nach 48 Stunden konnte ein Rückgang fast auf den Wert der Kontrolle und nach 14 Tagen eine erneute Erhöhung um 0.4 % im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

In einer Übersicht über 30 Verbrennungstote mit anschließender Sektion aus den Jahren 1966 bis 1975 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen fand sich nur in sechs Fällen ein unauffälliger Hirnbefund. Bei den anderen waren zumindest Zeichen des erhöhten Hirndrucks mit einer Bandbreite bis zum schweren akuten Hirnödem vorhanden.

Die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse unterstützen die klinisch gemachte Beobachtung,nach der schon am ersten Tag,aber auch

noch im weiteren Krankheitsverlauf nach einer schweren Verbrennung ein Hirnödem entstehen kann.
Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann angenommen werden,daß das Gehirn nur in geringem Maße oder gar nicht von einem Sauerstoffmangel nach einer Verbrennung bedroht ist,worauf der im Tierversuch erhöhte Gehalt an energiereichem Phosphat hindeutet.
Das Hirnödem kann also wahrscheinlich nicht auf eine Hypoxie, sondern auf die generalisierte Permeabilitätsstörung zurückgeführt werden.
Klinisch wird eine regelmäßige Spiegelung des Augenhintergrunds in der Behandlung Schwerverbrannter helfen,ein entstehendes Hirnödem bzw. eine Erhöhung des intracraniellen Drucks frühzeitig adäquat therapieren zu können.

VIII. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Acetyl-CoA	Acetyl - Coenzym A
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
AMP	Adenosin-5'-phosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
DAP	Dihydroxyacetonphosphat
GAP	Glycerinaldehyd-3-phosphat
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GDH	Glycerol-3-phosphat-Dehydrogenase
Gluc-DH	Glucose-Dehydrogenase
G-6-P	Glucose-6-phosphat
G-6-P-DH	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
F-6-P	Fructose-6-phosphat
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NADH	Reduziertes NAD
NADP	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NADPH	Reduziertes NADP
PGI	Phosphoglucose-Isomerase
PGK	3-Phosphoglycerat-Kinase
TIM	Triosephisphat-Isomerase
UDP	Uridin-5'-diphosphat

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTOON,A.Y.,VOLPE,J.J. and J.D.CRAWFORD : Burn encephalopathy in children.
   Pediatrics 50,609 - 616 (1972)
2. ARGAMASO,R.V. : Mortality and prognosis of burns.
   Canad.Med.Ass.J. 97,445 - 449 (1967)
3. ARTURSON,G.,HAMBERG,M. and C.E.JOHNSSON : Prostaglandins in human burn blister fluid.
   Acta Physiol.Scand. 87,270 (1973)
4. ASPIN,A.A. : Tables for use in comparisons whose accuracy involves two variances,separately estimated.
   Biometrika 36,290 - 293 (1949)
5. BANAUCH,D.,BRÜMMER,W.,EBELING,W.,METZ,H.,RINDFREY,H.,LANG,H., LEYBOLD,K. und W.RICK : Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucosebestimmung in Körperflüssigkeiten.
   Z.Klin.Chem. 13,101 - 107 (1975)
6. BASCH,A. and I.G.FAZEKAS : Increased permeability of the blood-brain barrier following experimental thermal injury of the skin.A fluorescent and electron microscopy study.
   Angiologica (Basel) 7,357 - 364 (1970)
7. BERGMEYER,H.U. : Neue Werte für die molaren Extinktionskoeffizienten von NADH und NADPH zum Gebrauch im Routinelaboratorium.
   Z.Klin.Chem. 13,507 - 508 (1975)
8. BIESOLD,D. und H.MATTHIES : Neurobiologie.
   Stuttgart,New York :Fischer 1977
9. BIRKE,G.,DUNER,H.,LILJEDAHL,S.O.,PERNOW,B.,PLANTIN,L.D. and L.TROELL : Histamin,catechol amines and adrenocortical steroids in burns.
   Acta Chir.Scand. 114, 87 - 98 (1957)
10. BOHMERT,H. : Epigard als temporärer Hautersatz bei Verbrennungswunden.
    Med.Welt 28, 826 - 831 (1977)

11. BORTZ,W.M. and L.A.STEELE : Synchronisation of hepatic cholesterol synthesis,cholesterol and bile acid content, fatty acid synthesis and plasma free fatty acid levels in the fed and fasted rat.
Biochim.Biophys.Acta 306,85 - 94 (1973)

12. BUDDECKE,E. : Grundriß der Biochemie.
3.Aufl. Berlin,New York :Gruyter 1973

13. BÜCHER,T. : Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment.
Biochim.Biophys.Acta 1,292 - 314 (1947)

14. CAHILL,G.F. : Starvation in man.
New Eng.J.Med. 282,668 - 675 (1970)

15. CANEGHEM,P.van,STEIN,F. et M.-L.BEAUMARIAGE : Modification des taux de neuraminidase et d'acide sialique dans le cerveau de rat brûlé.
Path.Biol. (Paris) 21,689 - 692 (1973)

16. CAVALLI-SFORZA,L. : Biometrie.Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
3.Aufl. Stuttgart : Fischer 1972

17. DAVYDOV,V.V. : Znachenie izmeneni'i uglevodno-fosfornogo obmena golovnogo mozga v patogeneze ozhogovogo istoshcheniia u krys.
Pat.Fiziol.Eksp.Ter. 12,39 - 42 (1968)

18. DAY,C. and L.L.LEAPE : Tissue sodium concentration after thermal burns.
J.Trauma 12,1063 - 1065 (1972)

19. DOLECEK,R. and W.MAHAFFEY : The uncoupling phenomenon and metabolic block after burns.
Acta Chir.Plast.(Praha) 12,217 - 222 (1970)

20. DOMRES,B. : Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellem Verbrennungstrauma.
Med.Hab.Schr. Tübingen 1976

21. DOTZAUER,W. und H.JACOB : Über Hirnschäden unter akutem Verbrennungstod.
Z.Gerichtl.Med. 47,129 - 146 (1952)

22. EDER,M. und P.GEDIGK : Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 30.Aufl.Berlin,Heidelberg,New York :Springer 1977

23. ELLIOTT,K.A.C. and H.JASPER : Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage. Amer.J.Physiol. 157,122 (1949)

24. EMERY,J.L. and D.A.C.REID : Cerebral edema and spastic hemiplegia following minor burns in young children. Brit.J.Surg. 50,53 - 56 (1962)

25. FAZEKAS,I.G.,KOSA,F.,VIRAGOS-KIS,E. und A.BASCH : Untersuchung des Histamingehalts im Gehirn der Ratte nach experimentellen Verbrennungen. Z.Rechtsmed. 73,149 - 157 (1973)

26. FILDES,P. and M.B.CAMB : A rational approach to research in chemotherapy. Lancet 1940 I,955 - 957

27. FÖRSTER,H. und L.LACKO : Physiolohische Chemie. 1.Aufl. Stuttgart : Enke 1975

28. FRANKE,H. : Manuskript und Vortrag.Stilfibel für Mediziner. 2.Aufl. Stuttgart : Thieme 1969

29. FRIEDMAN,A.H. and C.A.WALKER : Rat brain amines,blood histamine and glucose levels in relationship to circadian changes in sleep induced by pentobarbitone sodium. J.Physiol.(London) 202,133 - 146 (1969)

30. GIBSON,T. and A.BROWN : Study of burns and scalds.Part III : Replacement therapy in burn shock. London : His Majesty's Stationary Office 1944

31. HALL,K.V. : Encephalopathy complicating burn injuries in children.Two cases,showing reversible EEG changes. Scand.J.Plast.Reconstr.Surg. 2,59 - 63 (1968)

32. HARPER,H.A.,LÖFFLER,G.,PETRIDES,P.E. und L.WEISS : Physiologische Chemie. 1. Aufl.Berlin,Heidelberg,New York : Springer 1975

33. HARREVELD,A.van,COLLEWIJN,H. and S.K.MALHOTRA : Water,electrolytes and extracellular space in hydrated and dehydrated brains.
Amer.J.Physiol. 210,251 - 256 (1966)

34. HARRISON,T.S.,SEATON,J.F. and I.FELLER : Relationship of increased oxygen consumption to catecholamin excretion in thermal burns.
Ann.Surg. 165,169 - 172 (1967)

35. HELBIG,D. : Spezielle Probleme der Verbrennungskrankheit im Kindesalter.
Deutsch.Med.Wschr. 91,1469 - 1475 (1966)

36. HETTICH,R. : Untersuchungen der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen.
Med.Hab.Schr. Tübingen 1977

37. HOHORST,H.J.,KREUTZ,F.H. und T.BÜCHER : Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem.Z. 332,18 - 46 (1950)

38. HUGHES,J.R. and J.J.CAYAFFA : Seizures following burns of the skin.
Dis.Ner.Syst. 34,203 - 211 (1973)

39. JAWORSKA,M. and I.HANC : Cerebral tissue reaction to burn trauma in children.
Acta Chir.Plast. (Praha) 7,52 - 57 (1965)

40. JEAN,R. : Der cerebrale Glucosestoffwechsel und seine Störungen.
in BARTELHEIMER,H.,HEYDE,W. und W.THORN : D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie.
Stuttgart : Enke 1966

41. JELLINGER,K. : Pathologie zentralnervöser Störungen bei internen Erkrankungen.
Wien.Z.Nervenheilkd. 29,1 - 37 (1971)

42. KARLSON,P. : Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
8.Aufl. Stuttgart : Thieme 1972

43. KOSLOWSKI,L. : Der Wandel der Infektion als Krankheitsfaktor und Todesursache nach Verbrennungen.
Langenbeck Arch.Klin.Chir. 304,672 - 675 (1963)

44. KOSLOWSKI,L. : Die Verbrennungskrankheit.
Deutsch.Med.Wschr. 88,233 - 239 (1963)

45. KOSLOWSKI,L. : Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsichten und Erfahrungen.
Chirurg 41,385 - 390 (1970)

46. KOSLOWSKI,L. : Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit im Lichte neuerer Forschungsergebnisse.
Langenbeck Arch.Klin.Chir. 329,880 - 888 (1971)

47. KOSLOWSKI,L. and F.KRAUSE : Kälte und Wärme.
In : SIEGENTHALER,W. : Klinische Pathophysiologie.
3.Aufl. Stuttgart : Thieme 1976

48. KOSLOWSKI,L.,DOMRES,B.,HELLER,W.,HETTICH,R.,SCHMIDT,K. und W.von KOTHEN : Neuere Entwicklungen in der Forschung und Behandlung von Verbrennungen.
Med.Welt 28,1495 - 1504 (1977)

49. KOSLOWSKI,L. und B.DOMRES : Verbrennungen und Verbrühungen.
In : KORTING,G.W. : Dermatologie in Praxis und Klinik,Band II.
Stuttgart : Thieme 1979

50. KOVACH,A.G.B.,FONYO,A.,VITTAY,T. and G.POGATSA : Oxygen and glucose consumption and hexokinase activity in vitro of brain tissue of rats in traumatic shock.
Acta Physiol.Acad.Sci.Hung. 11,173 (1957)

51. KOVALENKO,E.A. y V.B.TROITSKI'I : Izmeneniia oksigenatsii mozga v ostro'i stadii ozhogovo'i bolezni.
Pat.Fiziol.Eksp.Ter. 10,28 - 32 (1966)

52. KRUSE,F. : Enzephalitis und Amaurose nach Verbrennung.
Deutsch.Med.Wschr. 54,1039 - 1041 (1928)

53. LANG,G. und G.MICHAL : D-Glucose-6-phosphat und D-Fructose-6-phosphat.
In : Methoden der enzymatischen Analyse.
3.Aufl.Weinheim : Chemie 1974

54. LEHNINGER,A.L. : Biochemie.
2.Aufl. Weinheim ,New York : Chemie 1977

55. LEN'KOVA,N.A. : Changes in the circulation and respiration in lethal burn shock.
Biull.Eksp.Biol.Med. 77 V,14 - 17 (1974)

56. LOO,H.M.van de : Über den Metabolitgehalt von Glucose,Fructose-1.6-diphosphat,Dihydroxyacetonphosphat,Glycerinaldehydphosphat,Pyruvat,Lactat und Adenosintriphosphosphat im Muskel,in der Leber,in den Nieren und im Herz der Ratte in der Schockphase nach experimenteller Verbrennung bei 250 °C.
Med.Diss. Tübingen 1976

57. MADOW,L. and B.J.ALPERS : Brain changes in patients with extensive body burns.
Arch.Neurol.Psychiat. 72,440 - 451 (1954)

58. MAUCHER,N. : Das Verhalten von Fructose-1.6-diphosphat,Dihydroxyacetonphosphat,Pyruvat,Lactat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung.
Med.Diss. Tübingen (in Vorbereitung)

59. MCCORMICK,W. and C.DANEEL : Myelinolysis.
Arch.Intern.Med.(Chicago) 119,444 - 478 (1967)

60. MIGONE,L. : Metabolische Aspekte des Schocks.
In : Shock : Pathogenesis and therapy.Ed. by K.D.BOCK
New York : Springer 1962

61. MORRISON,B. : Study of burns and scalds in children.
Arch.Dis.Child. 22,129 - 151 (1947)

62. NAVASARDIAN,G.A. y SHEPOT'KO,A.I. : Uglevodno-fosforny'i obmen v golovnom mozge pri ozhogovom shoke.
Zh.Eksp.Klin.Med. 15,10 - 14 (1975)

63. PESSACQ,M.T.,REBOLLEDO,O.R. and J.J.GAGLIARDINO : Day-time dependence of the serum free fatty acids,glucose and immunoreactive insulin levels.
Acta Physiol.Lat.Amer. 22,187 - 189 (1972)

64. PETERS,G. : Klinische Neuropathologie.
2.Aufl. Stuttgart : Thieme 1970

65. PETERSEN,I.,SÖRBYE,R.,JOHANSON,B.,AVELLAN,E. and L.-E.GELIN : An electroencephalographic and psychiatric study of burn cases.
Acta Chir.Scand. 129,359 - 366 (1965)

66. PIETSCH,G.,ROSE,E.,BÖHLAND,W.,RIEDEBERGER,J. und D.SAUER : Stoffwechselveränderungen nach thermischen Verletzungen.
Z.Aerztl.Fortbild. 70,873 - 877 (1976)

67. PRUIT,B.A. and A.D.MASON : Hemodynamic studies of burned patients during resuscitation.
In : Research in burns.Ed. by MATTER,P.,BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA
Bern : Huber 1971

68. REULEN,H.J. : Energetische Störungen des Kationentransportes als Ursache des intracellulären Hirnödems.
Acta Neurochir.(Wien) 22,129 - 166 (1970)

69. REULEN,H.J. und H.J.FREI : Energiestoffwechsel und Flüssigkeitsverschiebungen im Gehirn während des Schocks.
In : ZIMMERMANN,W.E. und I.STEIB : Schock.Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart,New York : Schattauer 1970

70. RIEHL,G. : Zur Verbrennungsfrage.
Arch.Derm.Syph. 164,409 - 471 (1931)

71. ROSENBLOOM,C. and R.KRAVATH : Neurological disturbances following minor burns.
Lancet 1969 II,1423

72. RUBNER,M. : Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel.
Z.Biol. 19,535 - 563 (1883)

73. SAUR,K.,SCHLOSSER,D. und L.SCHWEIBERER : Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungen.
Deutsch.Aerztebl. 73,1081 - 1088 (1976)

74. SCHINDLER,U. and E.BETZ : Influence of severe hypercapnia upon cerebral cortical metabolism,CSF electrolyte concentrations and EEG in the cat.
Bull.Europ.Physiopath.Resp. 12,277 - 284 (1976)

75. SCHMITT,W. : Die Verbrennungskrankheit,neuere Erkenntnisse.
Zbl.Chir. 90,1100 - 1106 (1965)

76. SCHOENENBERGER,G.A.,ALLGÖWER,M.,BURKHART,F.,MÜLLER,W.,
STÄDLER,K. und P.ZELLNER : Pathogenetische Bedeutung eines spezifischen cutanen Verbrennungstoxins für Infektion und Spätmortalität nach schweren Verbrennungen.
Zbl.Chir. 99,1089 - 1097 (1974)

77. SCHULZE,B. und H.KAFFARNIK : Biochemische Grundlagen der gestörten Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus.
Klin.Wschr. 48,1147 - 1157 (1970)

78. SEVITT,S. : Pathology of burns.
In : Research in burns. Ed.by
MATTER,P.,BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA
Bern : Huber 1971

79. SHEPOT'KO,A.I. : Patofiziologicheskie osobennosti rannego perioda ozhogovo'i bolezni.
Zh.Eksp.Klin.Med. 15,43 - 47 (1975)

80. SIDORKINA,A.N. i V.G.SIDORKIN : Energeticheski'i metabolizm i 'elektronnomikroskopcheskaia kharakteristika mitokhondri'i kory golovnogo mozga zhivotnykh v usloviiakh ozhogovogo shoka.
Vop.Med.Khim. 20,504 - 509 (1974)

81. SOLCHER,H. : Striäre Entmarkungsherde nach Verbrennung mit längerer Überlebenszeit.
Acta Neuropath.(Berlin) 19,75 - 78 (1971)

82. SOLOGUB,V.K.,VINOKUROVA,I.I. i R.I.KAEM : Mikrotsirkuliatsiia i patomorfologicheskie izmenenia u bol'nykh v sostoianni ozhogovogo shoka.
Khirurgiia (Moskva) 6,58 - 60 (1976)

83. SORENSEN,B. : Lokale Behandlungen von Verbrennungen und ihre Wirkungen auf den Stoffwechsel.
Mod.Treat. 4,1199 (1967)

84. TAYLOR,J.W.,HANDER,E.W.,SKREEN,R. and W.W.DOUGLAS :
The effect of central nervous system narcosis on the sympathetic response to stress.
J.Surg.Res. 20,313 - 320 (1976)

85. THORN,W. : Organstoffwechsel und Organfunktion.
In : BARTELHEIMER,H.,HEYDE,W. und W.THORN :
D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie.
Stuttgart : Enke 1966

86. WALKER,J. and H.SHENKIN : Studies an the toxemia syndrome after burns : II.Central nervous system changes as a cause of death.
Ann.Surg. 121,301 - 313 (1945)

87. WARLOW,C.P. and P.HINTON : Early neurological disturbances following relatively minor burns in children.
Lancet 1969 II,978 - 982

88. WELCH,A.D. : Interference with biological processes through the use of analogues of essential metabolites.
Physiol.Rev. 25,687 - 719 (1945)

89. WILMORE,D.W.,MOYLAN,J.A.,PRUITT,B.A.,LINDSEY,C.A.,FALCONA,G.R. and R.H.UNGER : Hyperglucagonemia after burns.
Lancet 1974 I,73 - 75

90. YOUNG,V.R. and N.S.SCRIMSHAW : The physiology of starvation.
Sci.Amer. 225,14 - 21 (1971)

91. ZAWACKI,B.E.,SPITZER,W.,MASON,A.D. and L.A.JOHNS : Does increased evaporative water loss cause hypermetabolism in burned patients ?
Ann.Surg. 171,236 - 240 (1970)

92. ZIEGLER,C. und G.DRESSLER : Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit.
Z.Aerztl.Fortb.(Jena) 65,62 - 67 (1971)

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr.Heller danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Forschungslabor der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen und für hilfreiche Ratschläge .

Herrn OA Professor Dr.Domres danke ich besonders für die wertvollen Hinweise zur Durchführung des Tierversuchs und für seine unermüdliche Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit .

Herrn H.P. Schill vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen danke ich für die statistische Berechnung der experimentellen Daten.

Dank gilt auch Herrn Tierpfleger Wurstner für die Betreuung der Tiere.

L E B E N S L A U F

Am 28. Dezember 1954 wurde ich, Christof Eberhard Nübel, als Sohn des Dr. med.Karl Nübel, Facharzt für Chirurgie und seiner Ehefrau, der Dr. med.Gisela Nübel, geb. Goessler, Ärztin, in Reutlingen geboren. Ich habe noch drei Geschwister.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Jos-Weiß-Volksschule in Reutlingen. In den Jahren 1965 bis 1973 war ich Schüler am Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen. Dort legte ich am 27. Juni 1973 die Reifeprüfung ab.

Am 1. Oktober 1973 wurde ich zum Grundwehrdienst einberufen. Nach der Entlassung aus der Bundeswehr nahm ich im Sommersemester 1974 an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf. Am 27. August 1976 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Reutlingen, wo ich auch den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 26. August 1977 sowie den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 21. August 1979 ablegte. Nach der praktischen Ausbildung an den Städtischen Krankenanstalten Esslingen mit dem Wahlfach Kinderheilkunde bestand ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 15. Oktober 1980 .